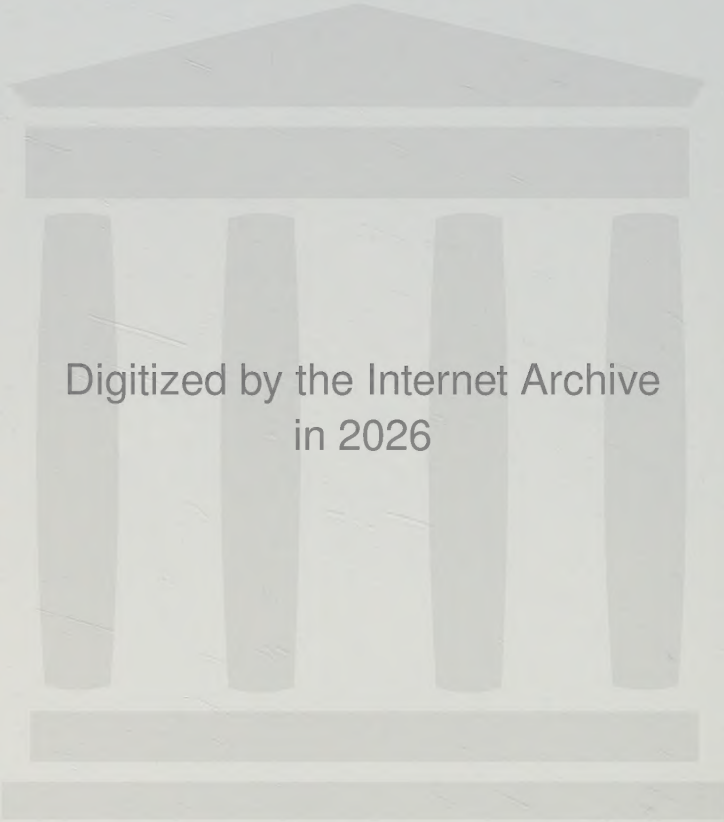


Marschner, Gerd W,

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0028

EINFLUSS VON CALCIUMANTAGONISTEN AUF FUNKTION
UND STOFFWECHSEL DES RATTENHERZENS:
KOMBINATION MIT RIBOSE UND WIRKUNG
BEI EXPERIMENTELLEM MYOCARDINFARKT

GERD WILHELM MARSCHNER

1988

Aus dem Physiologischen Institut
der Universität München

Vorstände: Prof. Dr. med. G. ten Bruggencate
Prof. Dr. med. E. Gerlach
Prof. Dr. med. K. Thureau

Einfluss von Calciumantagonisten auf Funktion
und Stoffwechsel des Rattenherzens:
Kombination mit Ribose und Wirkung
bei experimentellem Myocardinfarkt

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerd Wilhelm Marschner
aus
Aschaffenburg
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte:r: Professor Dr. H.-G. Zimmer

Mitberichterstatte:r: Professor Dr. E. Gerlach

Professor Dr. E. Erdmann

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. März 1988

INHALTSÜBERSICHT

1.	<u>Einleitung</u>	Seite
1.1.	Calciumantagonisten: Geschichte, Wirkungen und Indikationen	1
1.2.	Grundlagen der Wirkungen von Ribose	3
1.3.	Fragestellungen	
1.3.1.	Kombination von Verapamil mit Ribose	6
1.3.2.	Wirkung von Gallopamil bei experimentellem Myocardinfarkt	7
2.	<u>Methoden</u>	
2.1.	Tierversuche	8
2.2.	Materialien	8
2.3.	Operationsmethode zur Dauerinfusion von Ratten	9
2.4.	Methode zur Messung der Hämodynamik	10
2.5.	Messung des Herzminutenvolumens	11
2.6.	Operationsmethode der Coronararterienligatur	12
2.7.	Bestimmung der Verfügbarkeit von 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP)	14
2.8.	Bestimmung der Neusynthese von Adeninnucleotiden und Proteinen	14
2.9.	Statistik	16

3.	<u>Ergebnisse</u>	Seite
3.1.	Einfluss von Ribose und Verapamil auf Funktion und Stoffwechsel des Rattenherzens	17
3.1.1.	Charakterisierung der metabolischen Effekte von Ribose	17
3.1.2.	Wirkungen von Ribose und Verapamil auf Herz- und Kreislaufparameter	19
3.1.3.	Einfluss von Ribose und Verapamil auf die Verfügbarkeit von PRPP und auf die AN de novo-Synthese	31
3.2.	Einfluss von Gallopamil auf Herzfunktion und Stoffwechsel bei experimentellem Myocardinfarkt	34
3.2.1.	Charakterisierung des Infarktherzens in funktioneller Hinsicht	34
3.2.2.	Funktion des Infarktherzens unter dem Einfluss von Gallopamil	36
3.2.3.	Wirkung von Gallopamil auf AN und Protein- Synthese im nicht-infarzierten Myocard	43
4.	<u>Diskussion</u>	
4.1.	Kombination von Calciumantagonisten mit Ribose	46
4.1.1.	Hämodynamische Wirkungen der Calcium- antagonisten	47
4.1.2.	Einfluss von Ribose auf die hämodynamischen Wirkungen von Verapamil	48
4.1.3.	Einfluss von Verapamil auf die Stoffwechsel- effekte von Ribose	50
4.1.4.	Kriterien für die Wahl eines kardiopro- tektiven Substrates	51

	Seite
4.2. Wirkung von Calciumantagonisten auf Funktion und Stoffwechsel des Herzens bei experimentellem Myocardinfarkt	53
4.2.1. Funktionelle und metabolische Veränderungen bei experimentellem Myocardinfarkt	54
4.2.2. Einfluss von Gallopamil auf die Funktion des Infarkttherzens	55
4.2.3. Einfluss von Gallopamil auf die Stoffwechselveränderungen im nicht-infarzierten Myocard	56
5. Zusammenfassung	58
6. Literatur	61
7. Anhang	
7.1. Danksagungen	74
7.2. Lebenslauf	75

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
ADP	Adenosin-5'-Diphosphat
AMP	Adenosin-5'-Monophosphat
AN	Gesamte Adeninnucleotide (AMP + ADP + ATP)
ATP	Adenosin-5'-Triphosphat
d.	days (Tage)
$dp/dt_{\max}$	maximaler Anstieg des LVSP pro Zeit
F-6-P	Fruktose-6-Phosphat
F-1,6-P	Fruktose-1,6-Diphosphat
6-GPDH	6-Phosphogluconat-Dehydrogenase
G-6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
G-6-P	Glucose-6-Phosphat
HF	Herzfrequenz
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSP	Linksventrikulärer systolischer Druck
NADP	Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
6-P-G	6-Phosphogluconat
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
R-5-P	Ribose-5-Phosphat
Ru-5-P	Ribulose-5-Phosphat
s.c.	Subcutan
SEM	Standard Error of Mean (Mittelwert der Standardabweichung)
si.	Sinistra
V.	Vena

1. EINLEITUNG

1.1. Calciumantagonisten: Geschichte, Wirkungen und Indikationen

Erstmals wurde 1964 von FLECKENSTEIN et al. über zwei Substanzen, Verapamil und Prenylamin berichtet, die die Wirkungen eines Calciumabfalles imitierten. Sie verminderten die Kontraktionskraft der Herzmuskelzelle, den calciumabhängigen Verbrauch an energiereichen Phosphaten und den Sauerstoffverbrauch des schlagenden Herzens, ohne das Aktionspotential wesentlich zu beeinträchtigen (19). Diese hemmenden Wirkungen konnten jedoch prompt durch Calcium, beta-adrenerge Katecholamine oder Glykoxide wieder neutralisiert werden. Verapamil erwies sich, verglichen mit Prenylamin, als spezifischer und stärker.

Calciumantagonisten sind in der Lage den ATP-Verbrauch der Myocardzelle zu reduzieren, indem sie die Kontraktionskraft verringern. Normalerweise strömen nach Depolarisation des Sarcolemms, erzeugt von einem lawinenartigen Einstrom von Natrium durch die sogenannten "Schnellen Kanäle", die in den oberflächlichen Schichten des Sarcolemms gebundenen Calciumionen durch die sogenannten "Langsamen Kanäle" in das Zellinnere ein. (13,39). Die größte Speicherkapazität für die einströmenden Calciumionen liegt hierbei in der Tiefe der transversalen Tubuli. Sobald die freie zytosmatische Calciumionenkonzentration von 10^{-7} auf 10^{-5} M ansteigt, verändert der Troponin-Tropomyosinkomplex über eine Calciumbindung an Troponin-C seine Konformation, so daß nun die Actin- und Myosin-Filamente unter ATP-Spaltung interagieren können. Die hierzu notwendige calciumabhängige Aktivierung der Myofibrillen-ATP-ase (13) setzt die Kontraktion und damit die Überführung von phosphatgebundener Energie in mechanische Arbeit in Gang (23).

Die Wirkungsweise der Calciumantagonisten beruht nun auf ihrer Fähigkeit, den Calciumioneneinstrom durch die lang-samen Kanäle ganz oder teilweise zu blockieren (39,55). Auf diese Weise sind sie in der Lage, eine katecholamin-bedingte Calciumüberflutung der Myocardzellen zu verhin-dern, so daß der Zusammenbruch der ATP- und Kreatinphos-phatfraktion und damit der morphologisch faßbare Struktur-zerfall nicht mehreintreten (17,31,40). Der myocardiale Sauerstoffverbrauch sinkt (15,16,25,30,43), und die Coro-nardurchblutung wird gesteigert (17,21,25,51). Entlastende Effekte für das Myocard werden außerdem belegt in Studien über eine Abnahme des systemischen vasculären Widerstandes, wobei die Kontraktion in verschiedenen Typen glatter Mus-kulatur gehemmt wird (21). Es kommt zu einer Abnahme der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (43), einer Reduzierung des systolischen Druckes (3), sowie zu einer Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungs-zeit (27). Interessanterweise kann der calciumabhängige kontraktile Prozess total verhindert werden, ohne daß das natriumabhängige Aktionspotential verändert wird.(39)

In klinischen Studien wurde eine Senkung pectanginöser Anfälle, eine gesteigerte Belastungstesttoleranz und eine in Ausmaß und Dauer verminderte ischämische ST-Strecken-Senkung beschrieben (48,50). Diese eben genannten Wir-kungen der Calciumantagonisten führten bereits zu einer relativ breiten Indikationsstellung, die die hyperkine-tische Störung der Herzfunktion, die koronare Herzkrank-heit, insbesondere bei Vorliegen einer vasospastischen Komponente, die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, Gefäßspasmen im extrakardialen Bereich, sowie die hyper-tensive Krise umfaßt. (15,26,51,55)



Weiterhin scheint die Indikation bei akuter Ischämie gegeben zu sein, da gezeigt werden konnte, daß es hierbei zu einer Calciumüberladung der Zelle kommt, die sich für die Zelle schädlich auswirken kann (55).

In der vorliegenden Arbeit wurden Verapamil und Gallopamil verwendet. Gallopamil, ein Methoxyderivat von Verapamil, wurde 1968 zunächst unter dem Namen D 600 getestet, wobei festgestellt wurde, daß es sich um eine wirksamere Substanz handelte. So verhindert ein Molekül Verapamil die elektromechanischen Kopplungseffekte von 200 Calciumionen, ein Molekül Gallopamil die von ca. 400 Calciumionen.

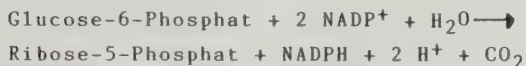
1.2. Grundlagen der Wirkungen von Ribose

Die Wirkungen von Ribose unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen, insbesondere ihr Einfluss auf die kardiale Adenin-Nucleotid-Synthese, sind in vorangegangenen Arbeiten ausführlich beschrieben worden (62, 65, 66, 68, 70). ATP wird im Ruhestoffwechsel, vor allem aber im Tätigkeitsstoffwechsel ständig verbraucht (17). Unter den Bedingungen des Sauerstoffmangels oder bei zu starker Belastung des Herzens geht der Abbau von ATP über die Monophosphat-Stufe hinaus (11), und es kommt zu einem Verlust von Nucleotidbausteinen. Dieser Verlust muß durch Syntheseprozesse wieder ausgeglichen werden. Hierfür stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Die "salvage pathways", d.h. die Verwertung oder Wiederverwertung von Nucleosiden und Basen.
2. die de-novo-Synthese von Adenin-Nucleotiden, d.h. die Neubildung aus kleinmolekularen Vorläufersubstanzen.

Da die präformierten Nucleotidbausteine zumindest teil-

weise dem Herzen verlorengehen, kommt der de novo-Synthese von Adenin-Nucleotiden eine besondere Bedeutung zu. Normalerweise wird dieser Syntheseprozess vom oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus, einem Seitenweg der Glykolyse, gesteuert. Im Pentose-Phosphat-Zyklus entsteht aus Glucose-6-Phosphat über die Zwischenstufen 6-Phosphogluconolacton, 6-Phosphogluconat und Ribulose-5-Phosphat schließlich Ribose-5-Phosphat nach der Gleichung:

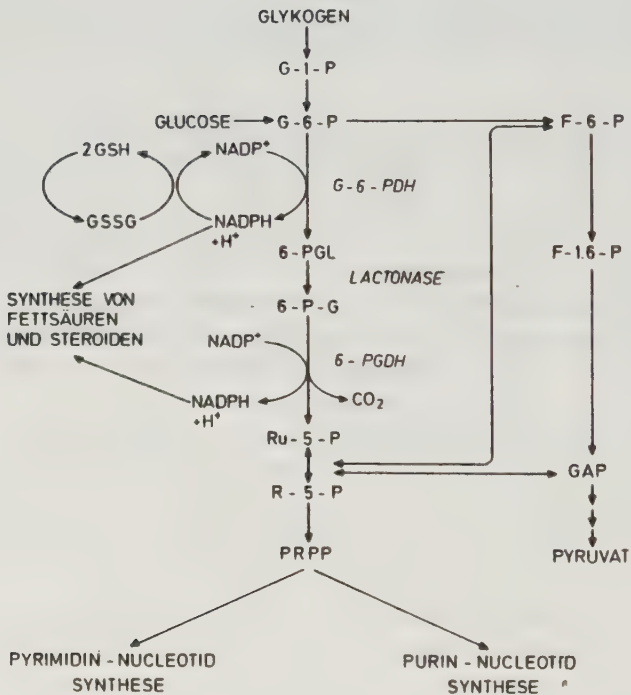


Das erste Enzym, die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH), limitiert den Fluss durch den oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus und somit auch die Bildung von Ribose-5-Phosphat (R-5-P), aus dem Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) entsteht, eine wichtige Vorläufersubstanz für die Purin- und Pyrimidinnucleotidsynthese (37, Abb. 1). Die Adenin-Nucleotid de novo-Synthese wird also durch PRPP limitiert, dessen Bildung aus R-5-P vom oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus gesteuert wird.

Die begrenzte Verfügbarkeit von PRPP kann einmal durch β -adrenerge Stimulation erhöht werden, Katecholamine steigern bekanntlich die Glykogenolyse und Glykolyse. Dadurch kann es über den nicht-oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus zu einer Erhöhung der PRPP-Verfügbarkeit kommen (73). Außerdem erhöhen sie die Aktivität der G-6-PDH (64) und führen über eine Steigerung des Durchsatzes durch den oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus zu einer Vergrößerung des PRPP-pools. Eine weitere Möglichkeit zur PRPP-Beeinflussung besteht in der Gabe von Ribose. Dadurch wird das zur Synthese von PRPP notwendige R-5-P unter Umgehung des kritischen Schrittes, der G-6-P-DH-Reaktion, erhöht, und die Adenin-Nucleotid de novo Synthese wird erheblich

Abb. 1

Schematische Darstellung des oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus und seine Bedeutung für die Purin- bzw. Pyrimidinnucleotidsynthese



gesteigert. Dies ist insbesondere von Vorteil in Situationen, die mit einem ATP-Abfall einhergehen. So wird der ATP-Abfall, der unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen nachweisbar ist, wie z.B. bei postischämischer Erholung (72) oder nach Gabe von Isoproterenol, vermindert (65,66), oder völlig verhindert.

1.3. Fragestellungen

1.3.1. Kombination von Verapamil mit Ribose

Verapamil und Ribose haben beide günstige, hinsichtlich des Mechanismus jedoch völlig unterschiedliche Wirkungen auf das Myocard. Verapamil, dessen spezifische Wirkungen schon oft Gegenstand von Untersuchungen gewesen sind (3, 15, 16, 23, 25, 27, 30, 39, 40, 43, 48, 50, 52, 53), führt zu einer partiellen Blockierung des Calciumeinstromes, wodurch das Herz entlastet und der ATP-Verbrauch gedrosselt wird. Ribose führt durch Umgehung des kritischen Schrittes im oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus zu einer beträchtlichen Steigerung der de novo-Synthese von Adenin-Nucleotiden. (62, 65, 66, 68, 70). Dieser für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden ATP-Gehaltes der Zelle günstige Effekt könnte sich vor allem in Stresssituationen oder während Erholung nach Sauerstoffmangel als sehr vorteilhaft erweisen. Die klinische Anwendung von Ribose in derartigen Situationen erscheint daher sinnvoll und aussichtsreich. Da die konventionelle Herztherapie in solchen Fällen aber fortgeführt werden müßte, ergibt sich die Frage, ob Ribose mit herzwirksamen Pharmaka kombiniert werden kann. Von besonderem Interesse ist die Möglichkeit einer gleichzeitigen Anwendung des Calciumantagonisten Verapamil mit Ribose.

Es soll daher im ersten Teil dieser Arbeit untersucht werden, ob Ribose die typischen hämodynamischen Effekte von Verapamil verändert, und ob Verapamil die charakteristischen Stoffwechselwirkungen von Ribose beeinflusst.

1.3.2. Wirkung von Gallopamil bei experimentellem Myocardinfarkt

Unter den möglichen Indikationen für eine Therapie mit Calciumantagonisten ist der akute Myocardinfarkt von ganz besonderem experimentellem Interesse. Die morphologischen, funktionellen und metabolischen Veränderungen, die nach Koronararterienligatur auftreten, sind in zahlreichen Untersuchungen beschrieben und charakterisiert worden (1,2,3,5,14,17,29,35,36,44,47). So werden bei der Ratte die Stadien der Nekrose, Entzündung und Narbenbildung succesiv durchlaufen und sind nach etwa drei Wochen abgeschlossen (3,14,). Die Verminderung der Herzfunktion geht dem Verlust an Herzgewebe in etwa parallel (44). Im nicht-infarzierten Myokard sind zahlreiche Stoffwechselprozesse stimuliert. So ist neben anderen Veränderungen die Aktivität der G-6-PDH, des ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms im oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus, ebenso erhöht (2) wie die de novo-Synthese der Adenin-Nucleotide und die Proteinsynthese (Abb. 20,21). Im zweiten Teil dieser Arbeit soll geprüft werden, welchen Einfluss der Calciumantagonist Gallopamil auf die durch Myocardinfarkt bereits verminderte Herzfunktion hat, und ob die Steigerung der Adenin-Nucleotid- und Protein-Synthese im nicht-infarzierten Myokard durch Gallopamil beeinträchtigt wird.

2. METHODEN

2.1. Tierversuche

Für alle Versuche der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Gewicht 200-300 gramm) verwendet. (Fa. Musrattus, Brunntal; Zentralinstitut für Versuchstiere Hannover) Die Tiere wurden mit Trockenfutter (Altromin^R) ernährt und hatten freien Zugang zu Wasser.

2.2. Materialien

Alle verwendeten Chemikalien waren von höchstmöglichem Reinheitsgrad. Im einzelnen waren dies:

1. D(-)Ribose, (Sigma Taufkirchen) wurde unter Berücksichtigung der Blutosmolarität in destilliertem Wasser gelöst und so für Infusionslösungen verwendet.
2. Gallopamil, (Knoll AG, Ludwigshafen)
3. Verapamil, (Knoll AG, Ludwigshafen)
4. Metoprolol, (Rhein-Pharma, Plankstadt)

2.3. Operationsmethode zur Dauerinfusion von Ratten

Für die Dauer der Operation, die zwischen 10 und 15 Minuten lag, wurden die Tiere in Äthernarkose gehalten. Nachdem ein ca. 3 cm langer Hautschnitt im Bereich des Nackens und ein ca 2 cm langer Schnitt in kranialer Verlängerung der rechten Medioclavicularlinie angelegt war, wurden die Tiere auf einem kleinen Operationstisch fixiert. Anschließend wurde ein Plastikkatheter, (Fa. Vygon, Aachen), mit einem äußeren Durchmesser von einem Millimeter subcutan vom Nacken nach ventral geführt. Die rechte Vena jugularis wurde präpariert und mit einer feinen Coronarschere incidiert. In der Vena jugularis wurde der Katheter anterograd bis kurz vor den rechten Vorhof geschoben und in dieser Lage fixiert. Das andere Ende des Katheters wurde mit einer 20-ml-Spritze verbunden, die in eine Infusionspumpe, (Modell 5003, Fa. Infors, Hofstetten) eingespannt wurde. Um zu verhindern, daß die Tiere den Katheter beschädigen konnten, wurde über den Katheter eine Plastikarmierung gestülpt, und durch ein kleines Gewicht ein konstanter Zug auf den Katheter ausgeübt. Die intravasale Lage und die Durchgängigkeit des Katheters konnten jederzeit durch Ansaugen von Blut überprüft werden.

In unseren Versuchsserien wurde Ribose in einer Dosis von 200 mg/kg/h und Verapamil in einer Dosis von 2 mg/kg/h über die Dauer von 24 Stunden infundiert. Gallopamil wurde in der Dosis von 0,3 mg/kg/h kontinuierlich als Dauerinfusion über 48 Stunden gegeben. Mit dieser Methode war über die gesamte Dauer der jeweiligen Infusion die Bewegungsfreiheit der Tiere, die sich in individuellen, geräumigen Glaskästen befanden, gewährleistet.

2.4. Methode zur Messung der Hämodynamik

Die Tiere wurden mit Thiobutabarbital-Na-Salz, Inactin^R, (Fa. Byk-Gulden-Pharma, Konstanz), 80 mg/kg i.p. narkotisiert. Nach Tracheotomie wurde eine Plastikkanüle in die Trachea eingeführt, wodurch eine normale Atmung gewährleistet war. Außerdem konnte jederzeit abgesaugt werden, und bei eintretenden Komplikationen war eine schnelle und sichere Beatmung möglich. Nach Freipräparation wurde die rechte Arteria carotis mit einer feinen Coronarschere incidiert, ein Ultraminiatur Kathetertipmanometer wurde eingeführt und dann schnell in den linken Ventrikel vorgeschoben. Nach Überprüfung der korrekten Lage des Katheters anhand der aufgezeichneten Druckamplitude wurde der Katheter in dieser Lage fixiert (37).

Durch die Lage des Katheters im linken Ventrikel kam es zu keiner experimentellen Aortenstenose. Denn wenn der Katheter aus dem linken Ventrikel in die Aorta zurückgezogen wurde, entsprach der systolische Aortendruck genau dem systolischen linksventrikulären Druck. Außerdem blieb der linksventrikuläre enddiastolische Druck konstant, auch wenn der Katheter über Stunden im linken Ventrikel positioniert war.

Zur Messung der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF), Linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP), Produkt aus HF x LVSP, Maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (LV dp/dt max.) und Diastolischer Aortendruck (DAP) wurde das Ultraminiatur Kathetertipmanometer verwendet (Modell PR 249, Millar Instruments, Inc. Houston, Texas).

Die druckaufnehmende Spritze des Katheters hatte eine Länge von 5 mm, einen Durchmesser von 0,9 mm, (3 French), der restliche Katheter hatte einen Durchmesser von nur 0,5 mm. Die Eigenresonanz des Sensors betrug 35 kHz. Der Katheter war über ein Überträgerkontrollsystem, (Millar Modell TC 100, Millar Instruments, Inc. Houston, Texas) und ein Elektromanometer (Modell HSE, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten) an ein Differenziergerät, (Physio-Differentiator, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten) angeschlossen. Als Schreiber diente ein Beckmann Dynograph (Modell RM, Beckmann Instruments). Die Druckkalibrierung wurde bei jedem Versuch mit einem Quecksilber-Manometer nach Prof. Gauer vorgenommen. Vor Benutzung des Mikro-Tip Katheters wurde dieser für die Dauer von 30 Minuten in destilliertes Wasser gelegt.

2.5. Messung des Herzminutenvolumens

In der ersten Versuchsserie wurde nach Beendigung der Messung der linksventrikulären Funktionsparameter das Herzminutenvolumen mit der Thermodilutionsmethode bestimmt. Hierzu wurde in die Aorta ascendens eine Thermo-sonde (1,5 French) zur Messung der Bluttemperatur gelegt. In die rechte Vena jugularis wurde ein Polyäthylenschlauch (äußerer Durchmesser 0,96 mm, Labomatic GmbH, Sinsheim) plaziert zur Injektion der als Indikator dienenden 0,9 %igen NaCl-Lösung von 18°C. Hierzu wurde der Polyäthylenschlauch mit einer Spritze verbunden, die mit einem Dosiersystem, (Hamilton Company, Reno Nevada), gekoppelt war. Das Volumen einer einzelnen NaCl-Injektion betrug 100 µl. Die Temperatur der Spritze wurde mittels eines

Ultrathermostaten (Colora Meßtechnik, Lorch) konstant bei 18°C gehalten. Die im Aortenbogen liegende Thermo-sonde und ein Thermoelement, das die Temperatur der Injektionsflüssigkeit kontinuierlich bestimmte, wurden an einen Computer (Cardiomax II, Columbus Instruments, Columbus Ohio) angeschlossen. Die nach Injektion von 100µl NaCl-Lösung von 18°C resultierende Thermodilutionskurve wurde mit einem Gold Brush 290 Schreiber aufgezeichnet. Der Computer integrierte die Fläche unter der Thermodilutionskurve und berechnete das Herzminutenvolumen.

2.6. Operationsmethode der Coronararterienligatur

Die experimentelle Unterbindung der linken Coronararterie des Rattenherzens wurde gemäß der in der Literatur angegebenen Methode durchgeführt (2,13,43,45). Während der Operation wurden die Tiere in Äthernarkose gehalten. Vorher wurden sie im Thoraxbereich rasiert und auf einem kleinen Operationstisch fixiert. Im vierten oder fünften Intercostalraum wurde die Haut incidiert, die Muskulatur stumpf getrennt und der Thorax eröffnet. Mit einem selbst-arretierenden Wundsperrerr wurde die Wunde offengehalten. Durch leichten Druck auf den rechten Thorax wurde das Herz nach oben über den Wundrand gedrückt, der Herzbeutel gespalten und die Herzspitze mit einer feinen chirurgischen Pinzette festgehalten. Dadurch war es möglich, das schnell schlagende Herz etwas zu immobilisieren und in der Lage zu fixieren, die erforderlich ist, um die linke Coronararterie unterbinden zu können.

Hierzu wurde ein atraumatischer Faden der Stärke 6-0 (Fa. Braun, Melsungen) verwendet. Als Orientierungspunkt für die Coronararterienligatur diente die Stelle, die zwischen dem pulmonalen Ausflusstrakt und dem linken Herzhohr lag. Nach Unterstechung der linken Coronararterie wurde diese mit einem doppelten Knoten unterbunden, die Fäden wurden abgeschnitten, und das Herz wurde rasch zurückverlagert. Der Thorax wurde mittels eines resorbierbaren Fadens, Catgut der Stärke 3-0 (Fa. Dr. Ruhland Nachfolger Neustadt a.d. Donau) unter manueller Druckbeatmung wieder luftdicht verschlossen. Im Thorax verbliebene Luft wurde durch Druck auf den gerade verschlossenen Brustkorb exprimiert. Thoraxeröffnung, Pericardspaltung, Coronararterienligatur und Thoraxverschluss dauerten meist nicht länger als 60 Sekunden. Anschließend wurde noch die Muskelschicht ebenfalls mit 3-0 Catgut mit fortlaufenden Nähten, und die Haut mit normalem Faden mit Einzelnähten verschlossen. Postoperative Wundinfektionen wurden von uns nicht beobachtet.

Bei den scheinoperierten Tieren, die als Kontrolle dienten, wurde die Operation wie oben angegeben durchgeführt. Der einzige Unterschied bestand darin, daß nach Thorakotomie und Vorverlagerung des schlagenden Herzens die linke Coronararterie nicht unterbunden, sondern das Herz lediglich mit einer chirurgischen Pinzette gefasst und für einige Sekunden gehalten wurde.

Nach der jeweils angewandten Operation wurde den Tieren kontinuierlich über die Dauer von 48 Stunden Gallopamil in einer Konzentration von 0,3 mg/kg/h oder eine 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert.

2.7. Bestimmung der Verfügbarkeit von 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP)

Die Verfügbarkeit von PRPP wurde durch Messung der Incorporation von radioaktiv markiertem Adenin, (U- ^{14}C)-Adenin, (100 mCi/kg Kg) in die myocardialen Adeninnucleotide bestimmt. Das radioaktiv markierte Adenin wurde in Äthernarkose 15 Minuten vor Entnahme der Herzen in eine Schwanzvene injiziert. Die Ergebnisse wurden als DPM/g/15 min. ausgedrückt.

^{14}C -Adenin wird im Herzen unter Verbrauch von PRPP mittels der Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (EC 2.4.2.7) in AMP umgebaut. Da AMP in einem Fließgleichgewicht mit ADP und ATP steht, ist die Radioaktivität der Adeninnucleotide ein indirektes Maß für die Verfügbarkeit von PRPP (68).

2.8. Bestimmung der Neusynthese von Adeninnucleotiden und Proteinen

Um die Neusynthese von Adeninnucleotiden und Proteinen bestimmen zu können, wurde den Tieren 1- ^{14}C -radioaktiv markiertes Glycin (250 mCi/Kg in 1 ml 0,9 % NaCl) intravenös injiziert. Nach 60 Minuten wurden die Herzen nach breiter Thorakotomie rasch excidiert, von den Vorhöfen getrennt, sowie von Blutresten gesäubert und in Freon 12^R (Fa. Tega, Würzburg) bei einer Temperatur von -158°C . tiefgefroren (58).

Nach der Extraktion folgte eine Säulenchromatographie (Säulenmaterial Dowex 50 x W8), mittels der Purine und Pyrimidine als eine Fraktion gewonnen wurden. Das Eluat wurde verdampft und mit 3 ml 1 N HCl hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde einer erneuten Säulenchromatographie (Dowex 50 H⁺) unterworfen, durch Elution mit 65 ml 1 N HCl wurden verunreinigende Aminosäuren entfernt. Zur Elution der Purin-Basen und Pyrimidin-Derivate, insbesondere des Adenins aus den ursprünglichen Adeninnucleotiden dienten 25 ml 6 N HCl. Sodann wurde Adenin mittels Papierchromatographie auf mit HCl vorgewaschenen Papieren isoliert. Das Lösungsmittel enthielt: Methanol 160 ml, n-Butanol 40 ml, Äthanol 100 ml, 32 % HCl 25 ml und H₂O 75 ml. Nach Lokalisation des Adenins auf dem Papier wurde der Papierstreifen ausgeschnitten und mit 0,1 N HCl eluiert. Die Adenin-Konzentration wurde spectrophotometrisch bestimmt (PMQ II, 262 nm). Die Radioaktivität des Eluates wurde in einem Flüssigkeitsscintillationszähler gemessen. (in Zerfälle pro Minute; DPM). Raten der de novo-Synthese der Adeninnucleotide wurden unter Berücksichtigung der Gesamtradioaktivität dieser Verbindung und der mittleren spezifischen Aktivität von intrazellulärem Glycin ermittelt (58). Die Raten der Proteinbiosynthese wurden wie von ZIMMER et al. angegeben bestimmt (56). Der Gewebeextrakt wurde drei mal in HClO₄ gewaschen, der unlösliche Teil einem Delipidationsverfahren unterzogen und schliesslich 24 Stunden bei 37°C in Soluene TM 100 gelöst. Die Radioaktivität wurde in Aliquots der klaren Lösung gemessen (in DPM/g Gewebe). Die Raten der Proteinbiosynthese wurden berechnet, indem die Radioaktivität der Proteine auf die mittlere spezifische Aktivität von intrazellulärem Glycin bezogen wurde.

2.9. Statistik

Alle Daten sind Mittelwerte aus einer Versuchszahl n . Als Abweichung wurde jeweils der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet. Mittels des t-Testes nach STUDENT für unverbundene Stichproben wurden die Mittelwerte aus Kontroll- und Versuchsserien miteinander verglichen. Der ermittelte t-Wert diente zur Bestimmung des p-Wertes.

3. ERGEBNISSE

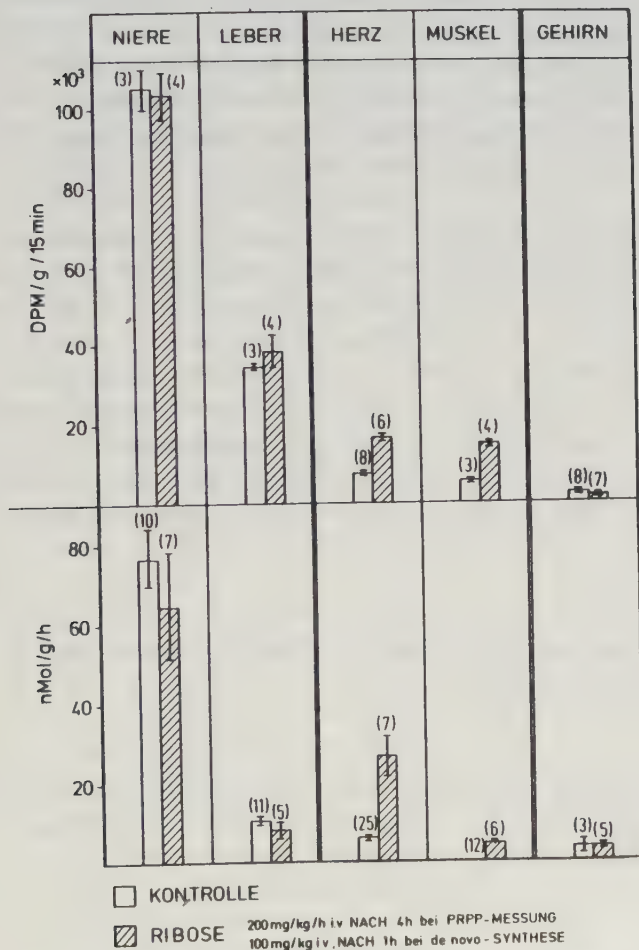
3.1. EINFLUSS VON RIBOSE UND VERAPAMIL AUF FUNKTION UND STOFFWECHSEL DES RATTENHERZENS

3.1.1. Charakterisierung der metabolischen Effekte von Ribose

In vergleichenden Untersuchungen wurden zunächst der verfügbare PRPP pool und die Rate der AN de novo-Synthese bestimmt. In Abb. 2 sind die untersuchten Organe nach der Grösse dieser beiden Stoffwechselfparameter geordnet. Die Niere verfügt über den grössten PRPP-Pool und hat die höchste AN de novo-Synthese. Sie wird gefolgt von Leber, Herz, Muskel und Gehirn. Intravenöse Dauerinfusion von Ribose (200 mg/kg/h) über 4 Stunden hatte keinen Einfluss auf den verfügbaren PRPP Pool in Niere und Leber. Im Herzen und im Skelettmuskel wurde dagegen der PRPP pool beträchtlich erhöht. Im Gehirn, in dem der PRPP pool ohnehin sehr klein ist, hatte Ribose keinen Einfluss. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der AN de novo-Synthese. Eine einmalige Dosis von Ribose (100 mg/kg i.v.) hatte nach einer Stunde keinen Effekt in Niere und Leber. Dagegen wurde die AN de novo-Synthese im Herzen beträchtlich erhöht. Im ruhenden Skelettmuskel, in dem normalerweise eine AN de novo-Synthese nicht messbar ist, war sie nun nach Ribose-Applikation nachweisbar. Dagegen hatte Ribose im Gehirn keinen Effekt.

Abb. 2

Der verfügbare PRPP pool (oben) und die AN-Synthese (unten) in Niere, Leber, Herz, Muskel und Gehirn der Ratte unter Gabe von Ribose



Werte: $\bar{x}$ + SEM, in Klammern Anzahl der Experimente

Aufgrund dieser Effekte kann man also zwanglos drei Organgruppen unterscheiden. Niere und Leber haben einen relativ grossen PRPP-Pool und eine relativ hohe AN de novo-Synthese. Ribose hat hier keinen Einfluss. Die zweite Gruppe umfasst Herz und Skelettmuskel mit einem sehr kleinen PRPP-Pool und einer sehr geringen, bzw. fehlenden AN de novo-Synthese. Ribose hat in diesen beiden Organen einen deutlichen stimulierenden Effekt. Das Gehirn gehört zur dritten Gruppe, in der beide metabolischen Parameter sehr niedrig sind. Mit Ribose kann man hier allerdings nicht intervenieren.

Man kann also selektiv in Herz und Skelettmuskel, in denen der oxidative Pentose-Phosphat-Zyklus eine ganz geringe Kapazität hat, die PRPP-Verfügbarkeit und die AN de novo-Synthese erhöhen. Nur in diesen Organen, insbesondere im Herzen, ist es aussichtsreich, den Einfluss von Ribose zu untersuchen und die Möglichkeit einer Kombination mit einem Calciumantagonisten zu prüfen. Hierzu ist es aber zunächst erforderlich, den Einfluss von Ribose auf Herz- und Kreislaufparameter zu studieren.

3.1.2. Wirkungen von Ribose und Verapamil auf Herz- und Kreislaufparameter

Um zu prüfen, ob Ribose herz- und kreislauf-wirksame Eigenschaften hat, wurden i.v.-Dauerinfusionen über 5 und 24 Stunden durchgeführt. Die Kontrolltiere erhielten eine i.v.-Dauerinfusion von 0,9 % NaCl.

Wie aus den Daten der Abb. 3 hervorgeht, hatte NaCl-Infusion über 24 Stunden keinen Einfluß auf Herzfrequenz, LVSP und LV dp/dt max. im Vergleich zu den 5-Stunden-Werten. Lediglich beim HMV ergab sich eine geringfügige, aber nicht signifikante Erhöhung. Verglichen mit diesen Kontrollwerten hatte Riboseinfusion keinen Einfluß auf die gemessenen Herz- und Kreislauf-Parameter. Ribose ist also in hämodynamischer Hinsicht völlig neutral.

Demgegenüber hatte Verapamil ausgeprägte Effekte auf die linksventrikuläre Funktion. Nach 24-stündiger i.v.-Dauerinfusion in einer Dosierung von 2 mg/kg/h war die Herzfrequenz um 20 % (Abb. 4), der LVSP um 24 % (Abb. 5), das Druck-Frequenz-Produkt um 40 %, (Abb. 6), und die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes um 34 % (Abb. 7), reduziert. Der diastolische Aortendruck war von 105 ± 3 mmHg auf 67 ± 2 mmHg erniedrigt (Abb. 8). Ribose beeinflusste die Verapamil-induzierte Verminderung dieser funktionellen Parameter nicht (Abb. 4-8). Das HMV blieb trotz des ausgeprägten negativ inotropen und chronotropen Effektes unter dem Einfluß von Verapamil erstaunlich konstant (Abb. 9). Gleichzeitige Infusion von Ribose hatte keinen Einfluss.

Zu Vergleichszwecken wurde in einer zusätzlichen Versuchsserie die Wirkung von Metoprolol untersucht. Nach 24-stündiger Dauerinfusion waren Herzfrequenz, LV dp/dt max. und das Druck-Frequenz-Produkt in etwa gleichen Ausmaß vermindert wie nach Verapamil-Dauerinfusion (Abb. 10). Im Gegensatz zu Verapamil führte aber Metoprolol zu einer signifikanten Reduktion des HMV (Abb. 11). Auch in dieser Versuchsserie hatte Ribose keinen Einfluß auf die durch Metoprolol induzierte Verminderung der gemessenen Herz- und Kreislaufparameter (Abb. 10,11).

Abb. 3

Herzfrequenz, linksventrikulärer systolischer Druck, maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes und Herzminutenvolumen der Ratte unter i.v.-Dauerinfusion von Ribose über 5, bzw. 24 Stunden.

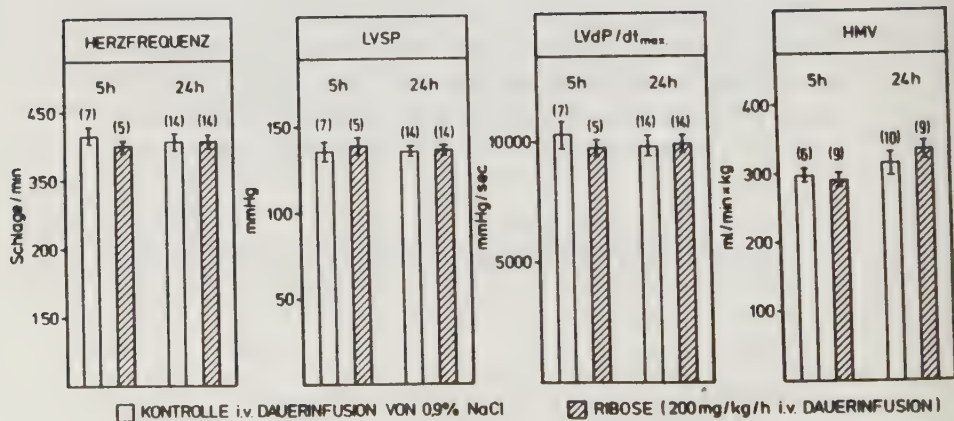
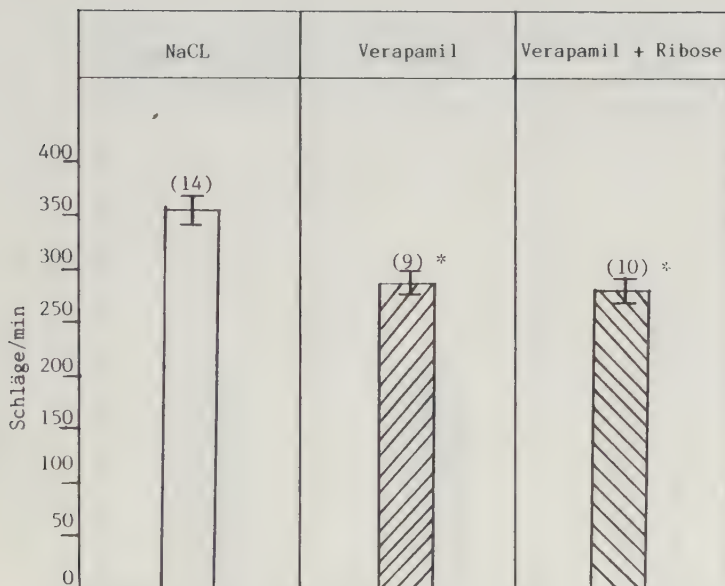


Abb. 4

Herzfrequenz (HF) nach 24-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



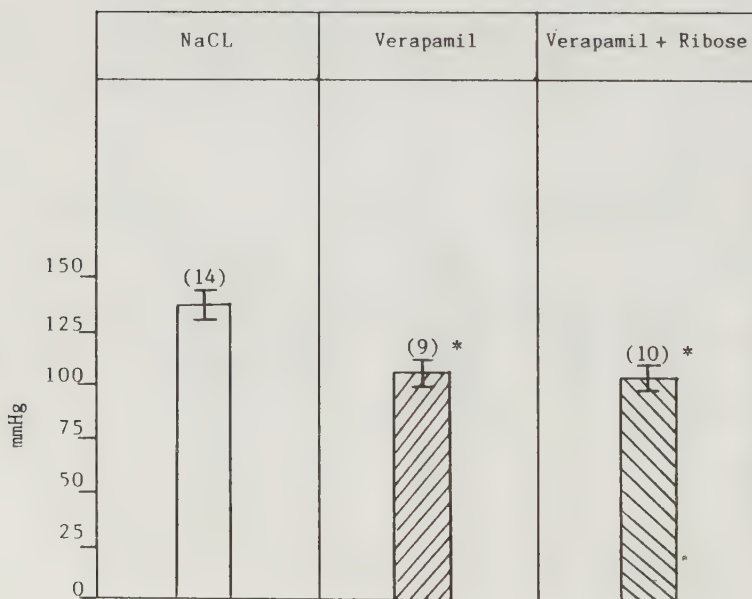
* $P < 0,0005$ vs. Kontrolle

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 5

Linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP) nach
24-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



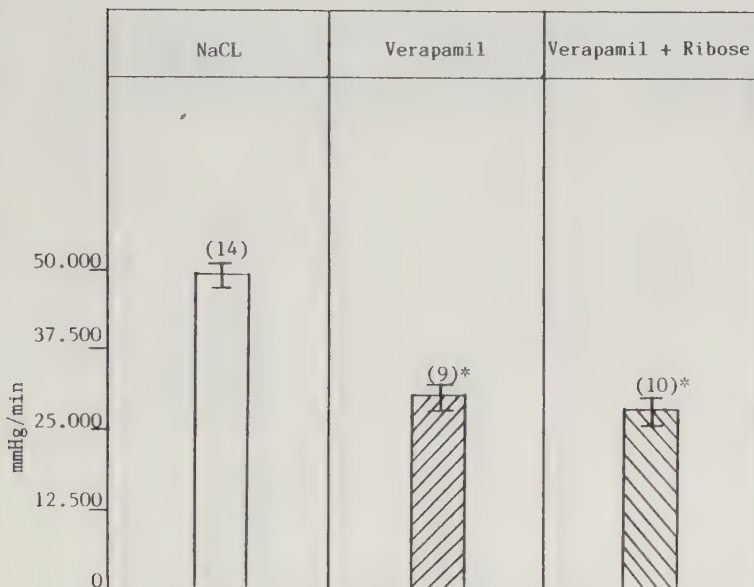
* $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 6

Druck-Frequenz-Produkt (HF x LVSP) nach 24-stündiger
Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



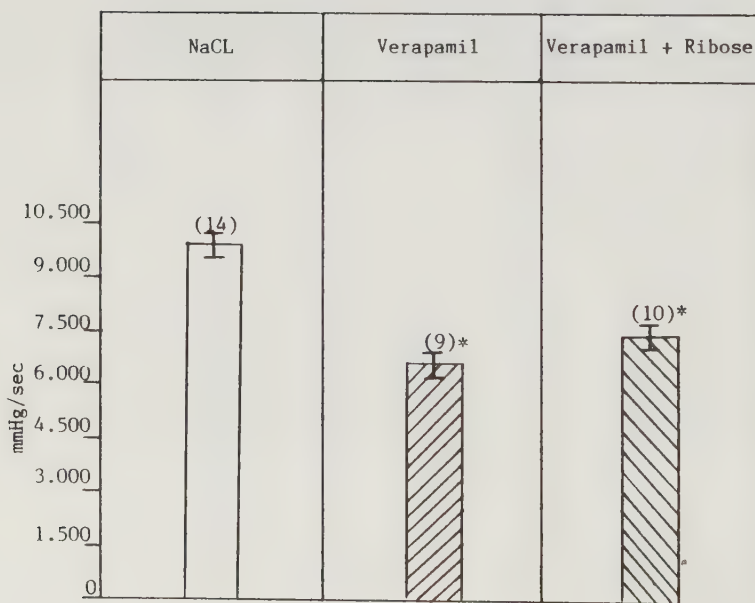
* $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 7

Maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (LV dp/dt max) nach 24-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



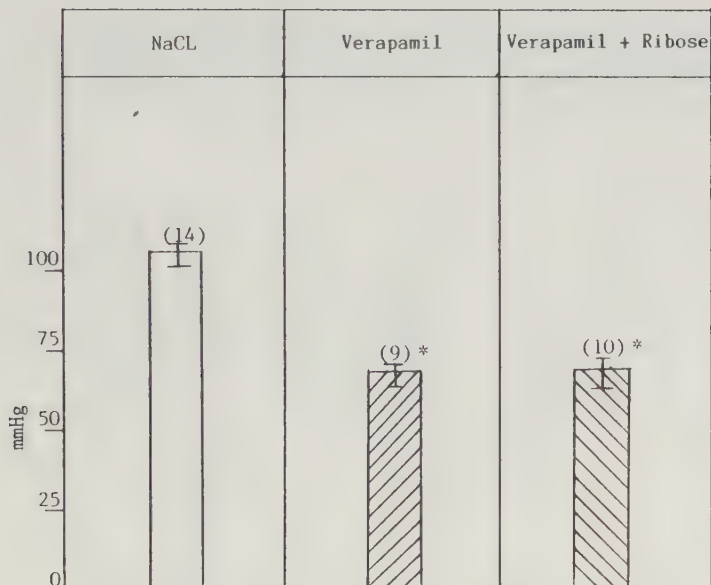
* $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 8

Diastolischer Aortendruck (DAP) nach 24-stündiger
Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



* $p < 0,0005$ vs Kontrolle

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 9

Das Herzminutenvolumen unter kontinuierlicher 24 h i.v.-
Dauerinfusion von Verapamil und Ribose sowie unter
kombinierter Gabe

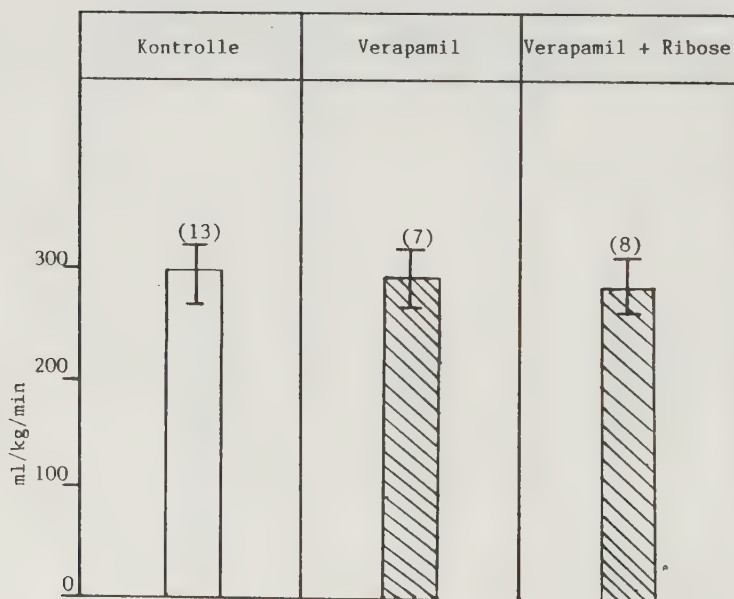


Abb. 10

Hämodynamische Parameter und Raten der AN-Synthese der Ratte nach 24-stündiger i.v.-Dauerinfusion von Metoprolol und Ribose bei jeweils einzelner und kombinierter Gabe

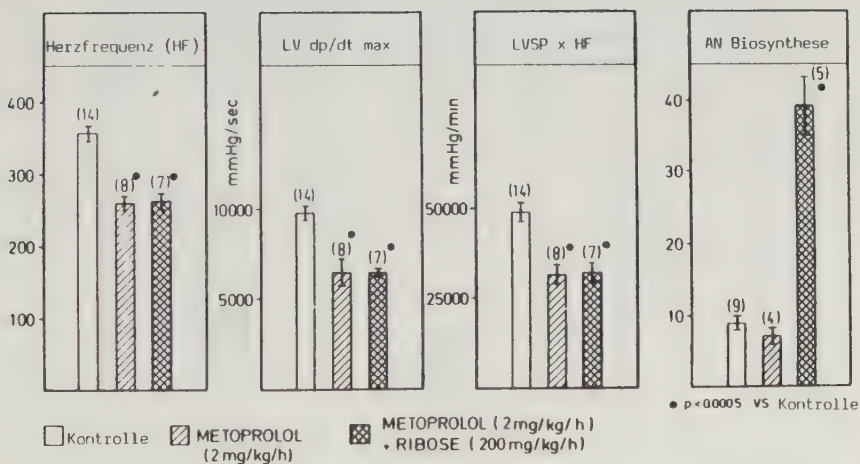
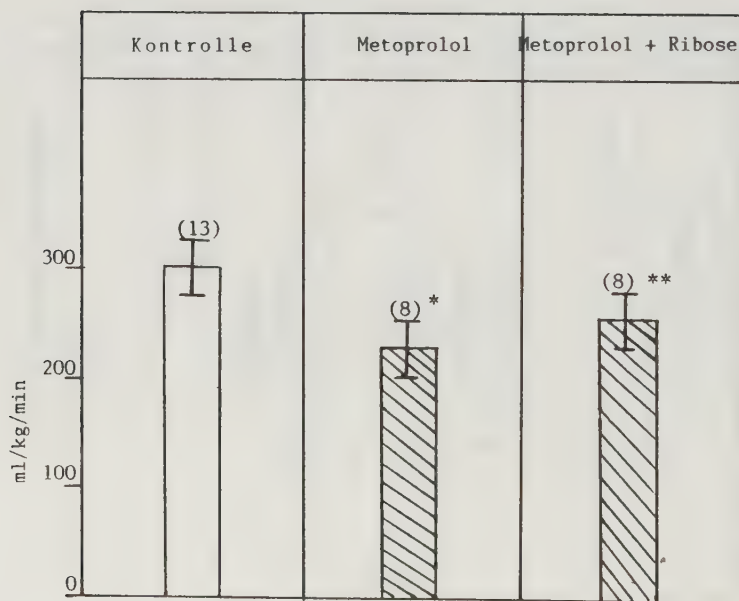


Abb. 11

Das Herzminutenvolumen unter kontinuierlicher 24 h i.v.-
Dauerinfusion von Metoprolol und Ribose und
unter kombinierter Gabe



* $p < 0,0005$ vs. Kontrolle

** $p < 0,0025$ vs. Kontrolle

Zusammenfassend läßt sich also festhalten, daß die i.v.-Dauerinfusion von Ribose in einer Dosierung von 200 mg/kg/h sowohl über 5 als auch über 24 Stunden keinen Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion und auf das HMV hat. Weiterhin beeinflusste Ribose in keiner Weise die durch Verapamil und Metoprolol bedingte Reduktion der linksventrikulären funktionellen Parameter. Im Gegensatz zu Verapamil führte Metoprolol zu einer Verminderung des HMV. Auch diese unterschiedlichen Effekte werden durch Ribose nicht beeinflusst.

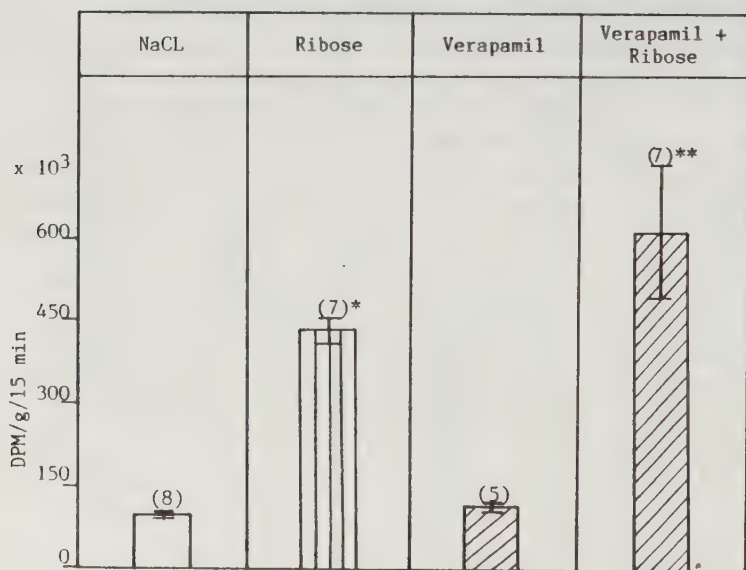
3.1.3. Einfluss von Ribose und Verapamil auf die Verfügbarkeit von PRPP und auf die AN de novo-Synthese

Wie bereits in Abb. 2 dargestellt, hat Ribose einen spezifischen stimulierenden Effekt auf die Verfügbarkeit von PRPP und auf die AN de novo Synthese im Rattenherzen. Diese Effekte sind auch nach einer 24-stündigen i.v.-Dauerinfusion nachweisbar (Abb. 12,13). Demgegenüber blieben sowohl die PRPP-Verfügbarkeit als auch die AN de novo-Synthese nach i.v.-Dauerinfusion von Verapamil über 24 Stunden unbeeinflusst. Wenn Ribose in Kombination mit Verapamil infundiert wurde, blieb die stimulierende Wirkung von Ribose auf die beiden gemessenen Parameter voll erhalten (Abb. 12,13). Interessanterweise behielt Ribose ihren stimulierenden Einfluss auf die myocardiale AN de novo-Synthese auch in Gegenwart von Metoprolol, obwohl unter diesen experimentellen Bedingungen nicht nur die funktionellen Herzparameter, sondern auch das Herzminutenvolumen vermindert waren (Abb. 10). Negativ inotrop und chronotrop wirkende Pharmaka können also die durch Ribose induzierte metabolische Stimulation nicht beeinträchtigen.

Abb. 12

Verfügbarkeit von 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP) nach 24-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Ribose (200 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



* $p < 0,0005$ vs Gruppe NaCL

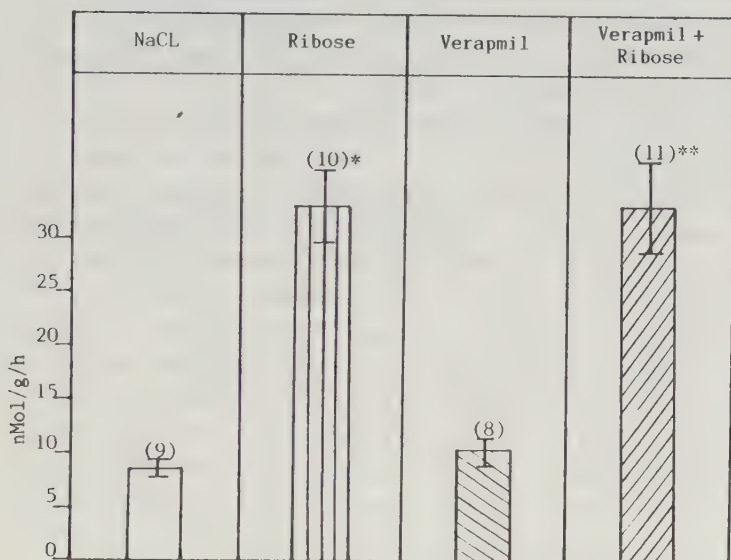
** $p < 0,0005$ vs Gruppe Verapamil

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 13

Adeninnucleotidsynthese nach 24-stündiger
Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung
- Ribose (200 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h)
- Verapamil (2 mg/kg/h) + Ribose (200 mg/kg/h)



* $p < 0,0005$ vs. Gruppe NaCL

** $p < 0,0005$ vs. Gruppe Verapamil

Werte: $\bar{x} \pm SEM$, in Klammern Anzahl der Experimente

3.2. EINFLUSS VON GALLOPAMIL AUF HERZFUNKTION UND STOFF- WECHSEL BEI EXPERIMENTELLEM MYOCARDINFARKT

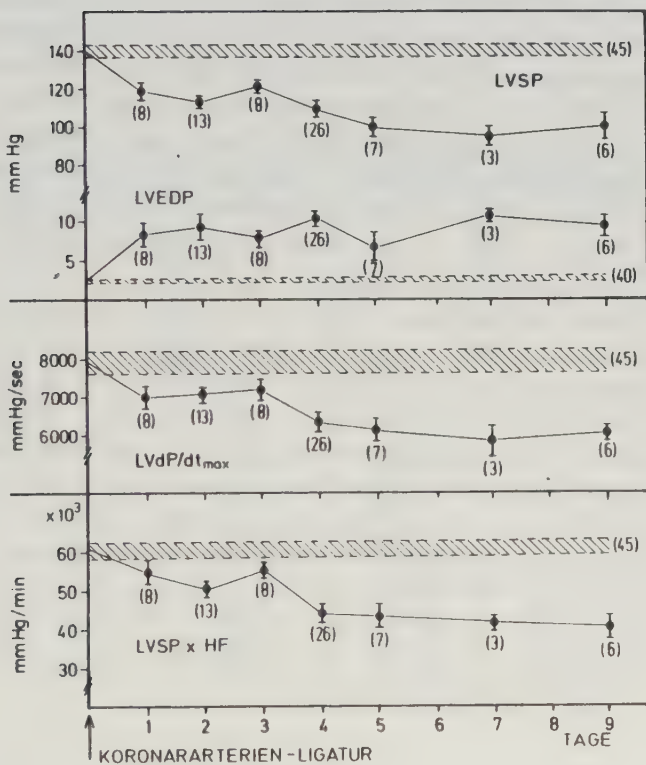
3.2.1. Charakterisierung des Infarktherzens in funktioneller Hinsicht

Der Myocardinfarkt war 48 Stunden nach Coronararterienligatur bereits makroskopisch eindeutig als ischämischer Bezirk zu identifizieren. Auch in hämodynamischer Hinsicht traten charakteristische Veränderungen auf, die mit der Dauer des Infarktes zum grossen Teil zunehmend deutlicher wurden (Abb. 14).

Der LVSP fiel während der ersten 9 Tage nach Coronararterienligatur kontinuierlich ab, während der enddiastolische Druck bereits am ersten Tag sofort anstieg und während der weiteren Beobachtungszeit auf einem erhöhten Niveau blieb. Die Abnahme der Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes verlief parallel zur Verminderung des Druck-Frequenz-Produktes. Es kam also nach Coronararterienligatur zu einer globalen Reduktion aller hämodynamischen Parameter des linken Ventrikels. Als für den Infarkt typische Veränderung erwies sich dabei die signifikante Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, Immer dann, wenn dieser Parameter erhöht war, lag mit Sicherheit ein transmuraler Herzinfarkt vor.

Abb. 14

Verlauf der hämodynamischen Parameter LVSP, LVEDP, LV dp/dt max. und Druck-Frequenz-Produkt nach Coronararterienligatur



3.2.2. Funktion des Infarkttherzens unter dem Einfluss von Gallopamil

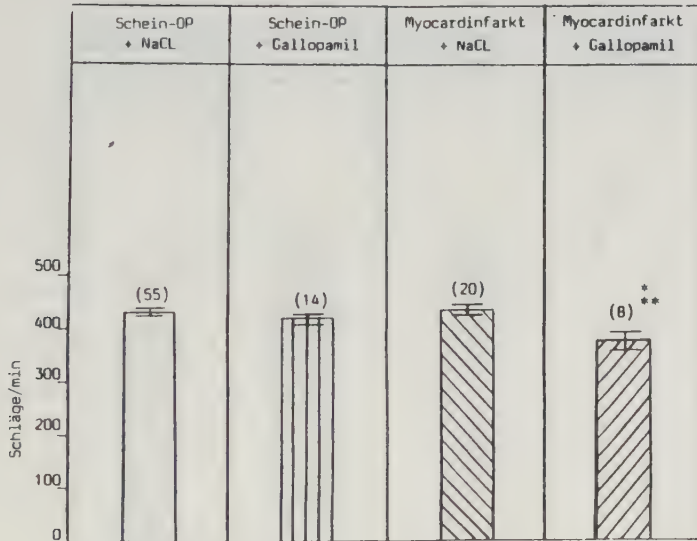
Die Veränderungen der linksventrikulären Funktionsparameter, die 48 Stunden nach Coronararterienligatur gemessen wurden, waren zum Teil den durch den Calcium-antagonisten Gallopamil induzierten Alterationen recht ähnlich. So waren der LVSP und das Druck-Frequenz-Produkt im Infarkttherzen genau so stark vermindert wie bei den entsprechenden Ratten, denen für 48 Stunden Gallopamil appliziert worden war. (Abb. 16,17). Zusätzlich waren nach Coronararterienligatur aber noch LV dp/dt max. erniedrigt und der LVEDP signifikant erhöht. (Abb. 18,19), während Gallopamil keinen Einfluss auf diese beiden Parameter hatte.

Wurde nun Gallopamil nach Coronararterienligatur infundiert, dann kam es zu einer Verschlechterung aller hämodynamischen Parameter. Jetzt war auch erstmals die Herzfrequenz signifikant reduziert. (Abb. 15). Der LVSP, das Druck-Frequenz-Produkt und die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes waren im Infarkttherzen noch weiter vermindert. (Abb. 16,17,18). Der Anstieg des LVEDP war noch etwas ausgeprägter, obwohl dieser Effekt nicht statistisch signifikant war. (Abb. 19). Unter dem Einfluss von Gallopamil wurden also alle Parameter der linksventrikulären Funktion noch weiter vermindert.

Abb. 15

Herzfrequenz (HF) nach 48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



* $p < 0,01$ vs. Gruppe Schein-OP + Gallopamil

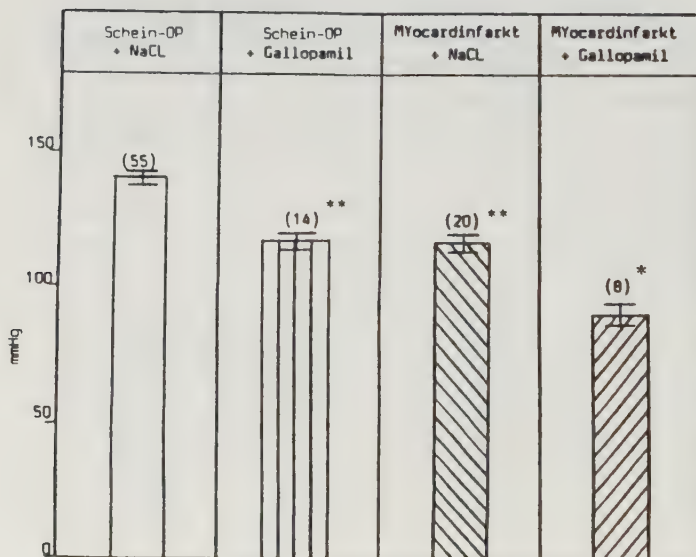
** $p < 0,0005$ vs. Gruppe Myocardinfarkt + NaCL

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 16

Linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP) nach
48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



**p < 0,0005 vs. Gruppe Schein-OP + NaCL

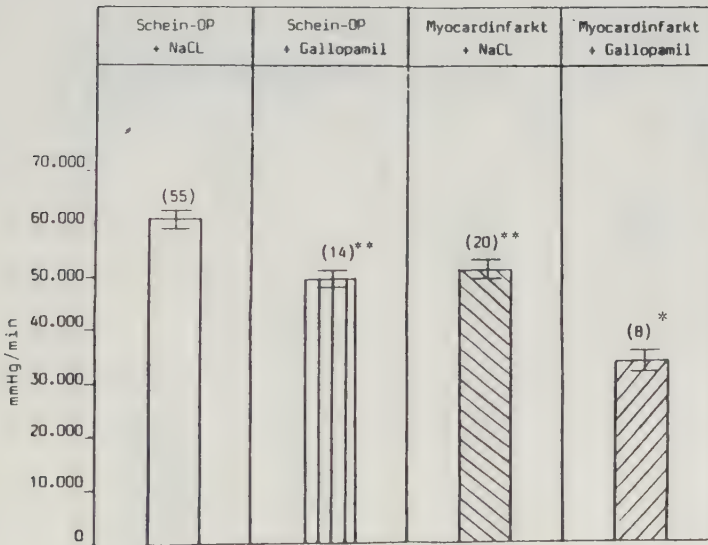
*p < 0,0005 vs. Gruppe Schein-OP + NaCL, Gruppe Schein-OP +
Gallopamil und Gruppe Myocardinfarkt + NaCL

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 17

Druck-Frequenz-Produkt (HF x LVSP) nach 48-stündiger
Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCl-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCl-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



**p 0,0005 vs. Gruppe Schein-OP + NaCl,

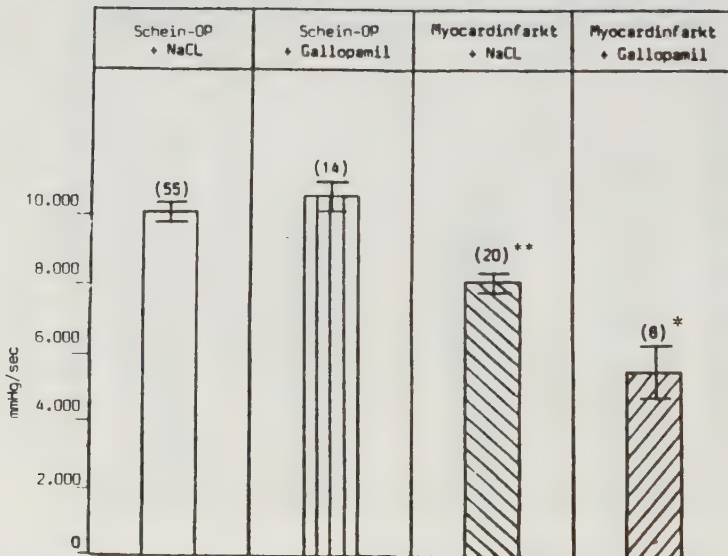
*p < 0,0005 vs. Gruppe Schein-OP + NaCl, Gruppe Schein-OP +
Gallopamil und Gruppe Myocardinfarkt + NaCl

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 18

Maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (LV dp/dt max) nach 48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



* $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + NaCl und Gruppe Schein-OP + Gallopamil,

* $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + NaCl, Gruppe Schein-OP +

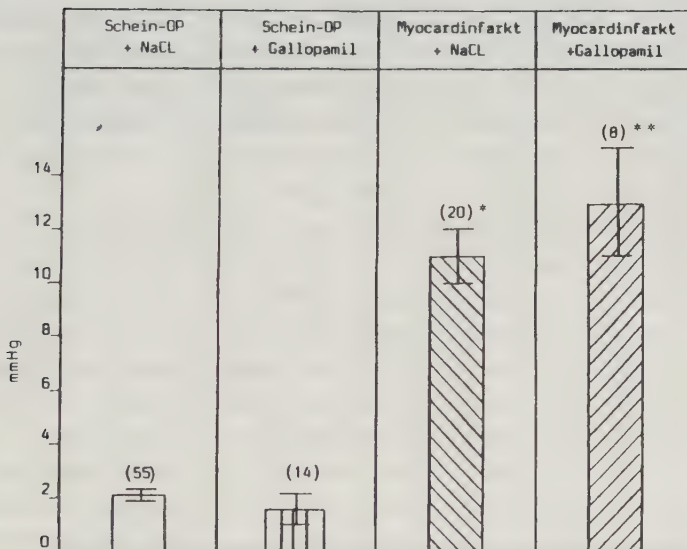
Gallopamil und Gruppe Myocardinfarkt + NaCl

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 19

Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) nach
48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



* $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + NaCL

** $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + Gallopamil

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

3.2.3. Wirkung von Gallopamil auf AN und Proteinsynthese im nicht-infarzierten Myocard

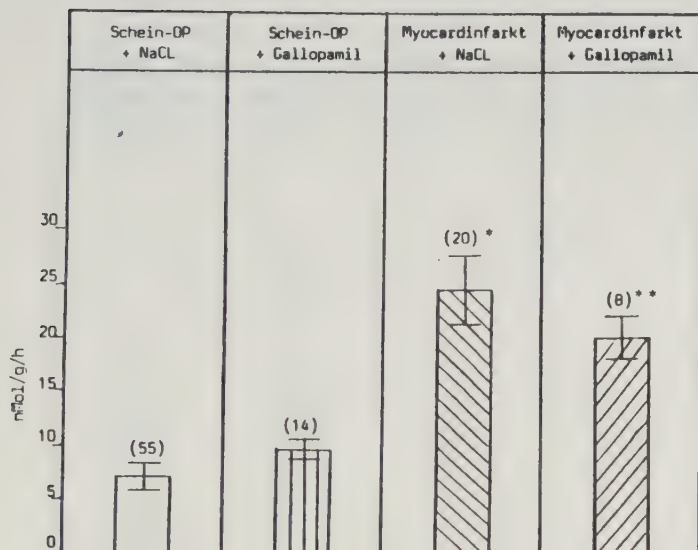
Angesichts dieser Verschlechterung der globalen Herzfunktion war es von Interesse zu prüfen, ob die Erhöhung der AN und Proteinsynthese, die im nicht-infarzierten Myocard auftritt und die als ein sinnvoller Anpassungsprozess angesehen wird, durch Gallopamil beeinträchtigt wird. Wie bereits aufgrund der Resultate des ersten Teils der Arbeit zu erwarten war, hatte Gallopamil keinen Einfluss auf die Adeninnucleotid- und Protein-Synthese im Herzen von scheinoperierten Ratten (Abb. 20,21). Auch die Steigerung der AN Synthese im nicht-infarzierten Myocard wurde durch Gallopamil nicht wesentlich beeinträchtigt. Sie blieb im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen immer noch signifikant erhöht. (Abb. 20).

Ein ähnliches Bild ergab sich im Hinblick auf die Steigerung der Proteinsynthese im nicht-infarzierten Teil des Infarktherzens. (Abb. 21). Die Steigerung dieses Biosyntheseprozesses, die als ein erster metabolischer Hinweis auf die beginnende Hypertrophie des nicht von Infarkt betroffenen Herzens gewertet werden kann, wurde durch Gallopamil nicht beeinflusst. Trotz weiterer Reduktion der Funktion des Infarktherzens durch Gallopamil finden also noch die typischen adaptiven Stoffwechselsteigerungen im nichtischämischen Myocard statt.

Abb. 20

AN de novo-Synthese im nicht infarzierten Myocard
nach 48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



* $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + NaCL

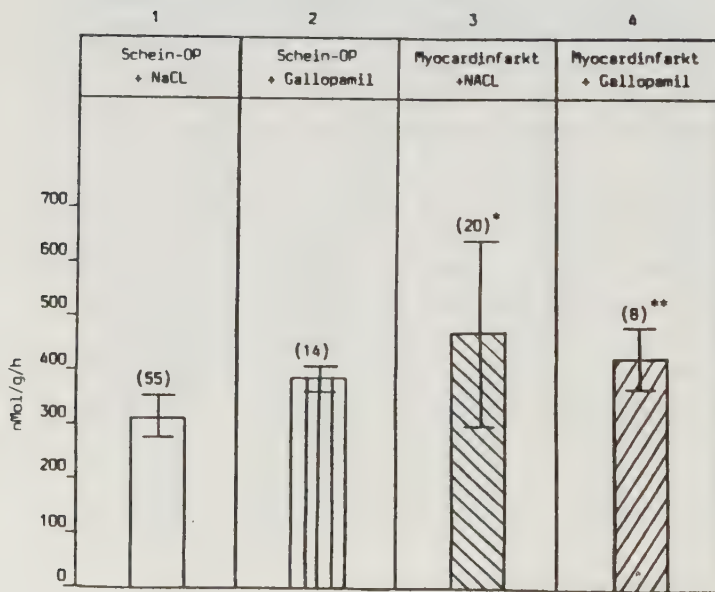
** $p < 0,0005$ vs. Gruppe Schein-OP + Gallopamil

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

Abb. 21

Proteinsynthese (PS) im nicht infarzierten Myocard
nach 48-stündiger Dauerinfusion von

- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Scheinoperation
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Scheinoperation
- 0,9 %-iger NaCL-Lösung nach Myocardinfarkt
- Gallopamil (0,3 mg/kg/h) nach Myocardinfarkt



* $p < 0,025$ vs. Gruppe Schein-OP + NaCL

** $p < 0,025$ vs. Gruppe Schein-OP + Gallopamil

Werte: $\bar{x} \pm \text{SEM}$, in Klammern Anzahl der Experimente

4. DISKUSSION

4.1. Kombination von Calciumantagonisten mit Ribose

Ein interessanter neuer Aspekt in der Anwendung der Calciumantagonisten ist die mögliche Kombination mit metabolischen Interventionen. Diesem Ansatz liegt folgende Überlegung zugrunde: Calciumantagonisten vermindern durch ihre negative hämodynamische Wirkung primär den Sauerstoffverbrauch des Herzens und können dadurch kardioprotektiv sein. In dieser Situation einer Entlastung des Herzens könnte durch eine zusätzliche metabolische Intervention die Energiebereitstellung verbessert werden, so daß die Spiegel der energiereichen Phosphate normalisiert oder möglicherweise sogar erhöht würden. Dadurch würde das Herz nach einer möglichen vorausgegangenen Schädigung wieder in einen optimalen metabolischen Ausgangszustand gebracht und für eine funktionelle Belastung vorbereitet sein.

Von den zahlreichen metabolischen Interventionen, die in den letzten Jahren von mehreren Arbeitsgruppen ausgearbeitet und erprobt worden sind (72), wurde die Applikation von Ribose ausgewählt. Ribose führt zu einer markanten Erhöhung des 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Pools und zu einer beträchtlichen Steigerung der Adenin-Nucleotid-Synthese im Rattenherzen unter normalen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen. Diese Wirkungen sind spezifisch für muskuläre Organe (Abb. 2), da hier die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, des ersten und regulierenden Enzyms des oxidativen

Pentose-Phosphat-Zyklus, sehr gering ist und sehr leicht mit Ribose umgangen werden kann. Ribose hat also einen völlig anderen Angriffspunkt als die Calciumantagonisten.

4.1.1. Häodynamische Wirkungen der Calciumantagonisten

Die in dieser Arbeit beobachteten häodynamischen Effekte der untersuchten Calciumantagonisten beruhen im wesentlichen auf ihren Membranwirkungen und entsprechen weitgehend den in der Literatur mitgeteilten Befunden (3,17,21,25,43,51). Der entscheidende Angriffspunkt der Calciumantagonisten ist die Hemmung des transmembranalen Calciumeinstromes durch den langsamen Calcium-Kanal (20,42) im Herzen und in den Gefäßen (54) und die dadurch bedingte Beeinflussung der elektromechanischen Kopplung (19). Dementsprechend kam es nach 24-stündiger i.v.-Dauerinfusion von Verapamil zu einer Erniedrigung der Herzfrequenz (Abb. 4), des linksventrikulären systolischen Druckes (Abb. 5), des Druck-Frequenz-Produktes (Abb. 6), der Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (Abb. 7), und auch des diastolischen Aortendruckes (Abb. 8). Ähnliche Wirkungen wurden auch nach 48-stündiger i.v.-Dauerinfusion von Gallopamil bei schei-neroperierten Ratten beobachtet (Abb. 16,17), wobei allerdings die Herzfrequenz (Abb. 15) und die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes (Abb. 18) nicht verändert waren. Berücksichtigt man, daß Gallopamil in einer niedrigeren Dosis als Verapamil appliziert worden war (0,3 mg/kg/h im Vergleich zu 2 mg/kg/h), dann dürften die beobachteten Unterschiede wohl kaum qualitativer, sondern lediglich quantitativer Art sein.

Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Vergleich mit den funktionellen Wirkungen eines β -Rezeptoren-Blockers. Eine 24-stündige i.v.-Infusion von Metoprolol hatte negativ chronotrope und negativ inotrope Effekte (Abb. 10), die den Wirkungen von Verapamil sehr ähnlich waren (Abb. 4,6,7). Zusätzlich war nach Metoprolol-Gabe auch das Herzminutenvolumen signifikant vermindert (Abb. 11). Dagegen hatte Verapamil keinen Einfluss auf diesen wichtigen Kreislaufparameter (Abb. 9). Dies dürfte dadurch zu erklären sein, dass Verapamil auch den peripheren Widerstand senkt, wodurch selbst bei verminderter Kontraktilität des Herzens das Herzminutenvolumen aufrecht erhalten werden kann.

4.1.2. Einfluss von Ribose auf die hämodynamischen Wirkungen von Verapamil

Im Gegensatz zu den herz- und vasoaktiven Calciumantagonisten hat Ribose keine hämodynamische Wirkung. Weder nach 5 noch nach 24 Stunden i.v.-Dauerinfusion werden durch Ribose die Herzfrequenz, der linksventrikuläre systolische Druck, die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes und das Herzminutenvolumen beeinflusst (Abb. 3). Ribose ist also in hämodynamischer Hinsicht völlig neutral. Dies ist auch dann der Fall, wenn Ribose mit Pharmaka kombiniert wird, die deutliche negative hämodynamische Wirkungen haben. So beeinflusste Ribose überhaupt nicht die negativ chronotropen und inotropen Effekte von Verapamil (Abb. 4-8) und von Metoprolol. (Abb. 10)

Auch die unterschiedlichen Wirkungen von Verapamil und Metoprolol auf das Herzminutenvolumen wurden durch Ribose nicht verändert. Weder das unter Verapamil völlig normale (Abb. 9) noch das durch Metoprolol verminderte Herzminutenvolumen (Abb. 11) wurde durch zusätzliche Ribose-Applikation beeinflusst. Diese Befunde zeigen eindeutig, daß Ribose unabhängig von der jeweiligen hämodynamischen Ausgangssituation keine Wirkungen auf Herzfunktion und Kreislauf hat. Es ist daher für die Kombination mit herz- und kreislaufwirksamen Pharmaka gut geeignet. Dies gilt zumindest, wie in dieser Arbeit gezeigt, für negativ chronotrope und negativ inotrope sowie für vasodilatierende Substanzen.

Ribose kann allerdings dann funktionelle Effekte haben, wenn eine Kombination mit positiv inotropen Pharmaka wie z.B. mit dem β -Rezeptorenstimulator Isoproterenol erfolgt. In dieser Situation kommt die metabolische Wirkung von Ribose zum Tragen. Durch eine hohe Dosis von Isoproterenol wird nämlich nicht nur die Inotropie des Herzens gesteigert, es kommt auch zu einem beträchtlichen Abfall des kardialen ATP-Spiegels. (65). Durch eine fünf-stündige i.v.-Infusion von Ribose bei Isoproterenol-behandelten Ratten wird der ATP-Abfall weitgehend verhindert. Unter diesen Bedingungen wird die Inotropie des Herzens, die durch Isoproterenol erhöht ist, durch Ribose noch weiter gesteigert. (65). Die Katecholamin-bedingte Kontraktilitätssteigerung ist also normalerweise nicht der maximal mögliche Effekt. Dieser wird erst nach Normalisierung des myocardialen ATP-Spiegels mittels Ribose erreicht.

Es ergibt sich also auf Grund dieser Befunde ein differentieller Einfluss von Ribose in Abhängigkeit

von der hämodynamischen und metabolischen Ausgangssituation: Bei der durch Calciumantagonisten und Beta-Rezeptoren-Blocker ausgelösten Depression der Herzfunktion hat Ribose keinen weiteren hämodynamischen Einfluss. Dagegen wird die durch β -Rezeptorenstimulation bedingte Kontraktilitätssteigerung durch ATP-Normalisierung mit Ribose noch weiter erhöht.

4.1.3. Einfluss von Verapamil auf die Stoffwechseleffekte von Ribose

Die Stoffwechseleffekte von Ribose beruhen auf der Tatsache, daß die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, des ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms des oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus, im Herzen und im Skelettmuskel sehr niedrig ist. Durch Ribose wird dieser entscheidende limitierende Schritt umgangen. Dadurch wird die Verfügbarkeit von 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat beträchtlich erhöht, ein Effekt, der auch nach 24-stündiger i.v.-Infusion von Ribose nachweisbar ist. (Abb. 12). Als Folge der erhöhten Verfügbarkeit von 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat ist auch de novo-Synthese der kardialen Adeninnucleotide gesteigert (Abb. 13). Diese Ribose-bedingten Steigerungen finden nun nicht nur im normalen Rattenherzen, sondern auch dann statt, wenn die Herzfunktion durch Calciumantagonisten und Beta-Rezeptorenblocker erheblich vermindert ist. Unter diesen Bedingungen erwiesen sich die 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Verfügbarkeit und die Adenin-Nucleotid-de novo-Synthese als ebenso erhöht wie nach alleiniger Gabe von Ribose (Abb. 12,13).

Interessanterweise war der Stoffwechseleffekt von Ribose weitgehend unabhängig von der Verapamil-Dosis und der Dauer der Verapamil-Applikation. So betrug die Adenin-Nucleotid-Synthese-Steigerung $36,5 + 4,8 \text{ nMol/g/h}$ ($n=6$), bzw. $37,0 + 3,1 \text{ nMol/g/h}$ ($n=4$), wenn Ribose nur 5 Stunden als i.v.-Dauerinfusion zusammen mit 1 bzw. 2 mg/kg/h Verapamil appliziert worden war. Die stimulierende metabolische Wirkung von Ribose ist also unabhängig von dem Ausmass und der Dauer des negativ chronotropen und inotropen Effektes. Unter diesem Gesichtspunkt erwies sich Ribose als ein Substrat, das für die Kardioprotektion als sehr geeignet erscheint.

4.1.4. Kriterien für die Wahl eines kardioprotektiven Substrates

Da in den letzten Jahren verschiedene Pharmaka und metabolische Substrate für die Protektion des Herzens vorgeschlagen wurden, erscheint es sinnvoll, einige Kriterien zur Beurteilung heranzuziehen:

1. Der Wirkungsmechanismus bezüglich des Herzstoffwechsels sollte bekannt sein. Wie bereits in 1.2 und in 3.1.1 dargestellt wurde, erhöht Ribose speziell in muskulären Organen wie Herz und Skelettmuskel, in denen die Kapazität des oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus sehr gering ist, die Verfügbarkeit von PRPP und steigert die AN de novo-Synthese.
2. Es sollte ein ausgeprägter und langandauernder Einfluss auf den myocardialen Stoffwechsel unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen nachweisbar sein, und dieser Einfluss sollte im Vergleich zu möglichen Nebenwirkungen überwiegen. Auch dieses Kriterium wird von Ribose erfüllt. Denn die Steigerung der myocardialen AN de novo-Synthese war unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen so ausgeprägt, daß der

- experimentell induzierte ATP-Abfall weitgehend abgeschwächt oder sogar völlig verhindert wurde (65,66,70).
3. Ein gutes kardioprotektives Substrat sollte keinen eigenen hämodynamischen oder vasoaktiven Einfluss haben. Dass dies für Ribose zutrifft, wurde in dieser Arbeit sowohl für 5- als auch 24-stündige i.v.-Dauerinfusionen gezeigt (Abb. 3).
 4. Eine Kombination mit konventioneller Herztherapie sollte möglich sein. Dies ist für die gleichzeitige Anwendung von Ribose mit dem Calciumantagonisten Verapamil und dem β -Rezeptoren-Blocker Metoprolol in dieser Studie nachgewiesen worden (Abb. 4-13).
 5. Die kardioprotektive Wirkung sollte auch für den Menschen gelten. Bezüglich Ribose gibt es bisher noch keinen direkten Hinweis. Es ist aber interessant, daß die Aktivität der G-6-PDH im menschlichen Herzen in der gleichen Größenordnung liegt wie im Herzen von Ratte und Meerschweinchen (68). Ribose hat also auch beim Menschen eine gute Chance, den limitierenden Schritt im Pentose-Phosphat-Zyklus zu umgehen und über die Beeinflussung des Adenin-Nucleotid-Stoffwechsels kardioprotektiv zu wirken. Daß Ribose prinzipiell beim Menschen benefiziale Effekte hat, ist kürzlich bei einem Patienten mit Myoadenylat-Desaminase-Mangel in der Skelettmuskulatur beschrieben worden. Bei dieser Erkrankung treten belastungsabhängige Muskelschmerzen und -krämpfe auf. Durch orale Behandlung mit Ribose in hohen Dosen wurden die typischen Schmerzen verhindert (74). Diese vorläufigen klinischen Ergebnisse sind der erste Hinweis auf die Wirkung und Verträglichkeit von Ribose beim Menschen und lassen eine Anwendung auch bei kardialen Erkrankungen als sehr aussichtsreich erscheinen.

4.2. Wirkung von Calciumantagonisten auf Funktion und Stoffwechsel des Herzens bei experimentellem Myocardinfarkt

Der möglichen Anwendung von Calciumantagonisten beim akuten Myocardinfarkt liegen folgende Beobachtungen und Überlegungen zugrunde: Bei Sauerstoffmangel des Herzens kommt es zu einer Steigerung der Durchlässigkeit des Sarkolemmes für Calciumionen, so daß ein vermehrter Calciumeinstrom und eine Überladung der Myocardfasern mit Calcium resultieren. Eine Calciumüberladung der Myocardfaser hat in zweifacher Hinsicht schädliche Folgen: 1. Infolge einer excessiven Steigerung der Aktivität von ATP-asen wird der APT-Verbrauch der Myofibrillen, Mitochondrien und des sarkoplasmatischen Reticulums beträchtlich gesteigert, so daß es zu einem ATP-Abfall kommt. 2. An den Mitochondrien treten Calcium-bedingte Schädigungen wie Quellung, Cristolyse und Vakuolisierung auf, wodurch die Phosphorylierungskapazität und damit die ATP-Produktion erheblich gestört oder sogar zum Erliegen gebracht werden (33,55). Calciumantagonisten können diese zwangsläufig eintretenden Prozesse verhindern oder zumindest verzögern, so daß die Toleranz des Herzens gegenüber Hypoxie oder Ischämie zunimmt. Dadurch kann Zeit gewonnen werden, um Maßnahmen durchzuführen, die die möglichen Ursachen des Sauerstoffmangels beheben oder verringern, wie z.B. Thrombolyse oder percutane transluminale coronare Angioplastie (46). Hierbei ist allerdings der Zeitpunkt der Applikation von ausschlaggebender Bedeutung. Einsatz von Calciumantagonisten vor Beginn des Sauerstoffmangels hat einen eindeutig protektiven Effekt, während Gabe nach abgelaufener Ischämie kaum mehr eine Wirkung hat (10). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß Calciumantagonisten das Nekrose-

areal nach experimentellem Myocardinfarkt verkleinern, bzw. die Progression der irreversiblen Schädigung verhindern (45).

Auf Grund dieser Überlegungen und bisherigen Befunde erschien es interessant und aussichtsreich, die Wirkung von Calciumantagonisten auf Funktion und Stoffwechsel beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte genauer zu untersuchen. Für diesen Teil der Arbeit wurde Gallopamil, ein Methoxyderivat von Verapamil eingesetzt, das bisher wenig Verwendung gefunden hat, obwohl es experimentell gut untersucht (17,30) und in seiner calciumantagonistischen Wirkung noch stärker als Verapamil ist (19).

4.2.1. Funktionelle und metabolische Veränderungen bei experimentellem Myocardinfarkt

Die funktionellen Auswirkungen einer Ischämie des linken Ventrikels bei der Ratte sind ganz erheblich (Abb. 14). Es kommt zu einem progressiven Abfall des linksventrikulären systolischen Druckes, der Kontraktilität und des Druck-Frequenz-Produktes (6,36,43,44,47). Gleichzeitig ist der enddiastolische Druck im linken Ventrikel erhöht und bleibt es auch während der gesamten Beobachtungsperiode. Obwohl fast die gesamte freie Wand des linken Ventrikels für die Funktion ausfällt, ist es doch erstaunlich, daß immerhin noch ein Druck von ca. 100 mmHg vom linken Ventrikel erzeugt wird. In dieser Situation kommt offensichtlich dem Septum eine besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion zu.

Ein weiterer wesentlicher Faktor dürfte in der sich entwickelnden Hypertrophie des nicht vom Infarkt betroffenen Myocards zu sehen sein. Hierfür gibt es eindeutige Hinweise auf Grund der beobachteten metabolischen Veränderungen. Nach 48-stündiger Koronararterienligatur waren sowohl die Adenin-Nucleotid- als auch die Proteinsynthese im nicht-infarzierten Teil des Herzens erhöht (Abb. 20,21). Die Steigerung der Adenin-Nucleotid- und Proteinsynthese gehört zu den frühesten bisher nachgewiesenen metabolischen Alterationen, die für die Entwicklung einer Herzhypertrophie charakteristisch sind (71). Nach drei Wochen ist die Hypertrophie des nicht vom Infarkt betroffenen Herzens auch makroskopisch fassbar (44). Gallopamil hat nun typische Wirkungen auf die hämodynamischen Veränderungen im infarzierten Herzen, die auf Grund der Erkenntnisse über die funktionellen Effekte der Calciumantagonisten zu erwarten waren.

4.2.2. Einfluss von Gallopamil auf die Funktion des Infarktherzens

Praktisch alle funktionellen Parameter des Infarktherzens werden durch Gallopamil weiter verschlechtert. Die Herzfrequenz, die weder durch Gallopamil noch durch den Myocardinfarkt alleine wesentlich beeinflusst war, erwies sich nach 48-stündiger i.v.-Dauerinfusion von Gallopamil als deutlich vermindert (Abb. 15). Der linksventrikuläre systolische Druck, der durch alleinige Gallopamil-Infusion und durch Myocardinfarkt vermindert war, sank im Infarktherzen unter dem Einfluss von Gallopamil eindeutig unter 100 mmHg ab (Abb. 16). Erwartungsgemäß war auch das Druck-

Frequenz-Produkt durch zusätzliche Gallopamil-Behandlung auf etwa die Hälfte des Normalwertes vermindert (Abb. 17). Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes war ebenfalls stark reduziert (Abb. 18), der linksventrikuläre enddiastolische Druck war noch weiter, wenn auch nicht signifikant, erhöht (Abb. 19).

Die Senkung des linksventrikulären systolischen Druckes durch Gallopamil dürfte einmal durch die Reduktion der Nachlast, zum anderen auch durch den direkten negativ inotropen Effekt bedingt sein. Damit ist aber auch die Gefahr verbunden, daß der koronare Perfusionsdruck unter den kritischen Wert absinkt, und daß ein kardiogener Schock eintritt. Als Hinweis hierauf dürfte die weitere Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes zu werten sein (Abb. 19). Die Behandlung des akuten Infarkt-herzens mit Gallopamil birgt also das Risiko der Herzinsuffizienz in sich.

4.2.3. Einfluß von Gallopamil auf die Stoffwechseleränderungen im nicht-infarzierten Myocard

Angesichts der durch Gallopamil verschlechterten hämodynamischen Situation des Infarktherzens ist es erstaunlich, daß die adaptiven Stoffwechseleränderungen im nicht-infarzierten Myocard praktisch überhaupt nicht tangiert werden. So ist die Steigerung der Adenin-Nucleotid- und Protein-Synthese unter dem Einfluß von Gallopamil praktisch ebenso stark ausgeprägt (Abb. 20,21). Berücksichtigt man, daß diese Stoffwechselprozesse Voraussetzung für die

eintretende Hypertrophie des nicht-infarzierten Myocards sind, dann kann man erwarten, daß Gallopamil auch diese strukturellen Anpassungsprozesse nicht beeinflussen dürfte. Jüngste Untersuchungen haben tatsächlich ergeben, daß ein anderer Calciumantagonist, Nifedipin, den Grad der Herzhypertrophie nach experimenteller Aortenstenose nicht beeinträchtigt (12).

Damit ergibt sich eine deutliche Parallele zu den im ersten Teil dieser Arbeit erhobenen Befunden. Wie in 4.1.3. dargestellt, beeinflusst Verapamil nicht die durch Ribose bedingte Erhöhung des verfügbaren 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Pools und der Adeninnucleotid de novo-Synthese. Ganz analog hierzu hat Gallopamil keinen Einfluß auf die spontan im nicht-infarzierten Myocard stattfindende Steigerung der Adeninnucleotid- und Protein-Synthese. Trotz ihres ausgeprägt negativ inotropen Effektes beeinträchtigen Calciumantagonisten also nicht die Steigerung der kardialen Stoffwechselprozesse, ob sie experimentell durch Ribose induziert sind oder ob sie spontan im nicht-infarzierten Myocard auftreten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Calciumantagonisten greifen hemmend in die elektromechanische Koppelung von Herz- und Gefäßmuskulatur ein, verringern die Nachlast des Herzens, bewirken eine Coronardilatation und vermindern den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Sie haben bereits eine breite klinische Anwendung, so z.B. bei der Behandlung der Hypertonie, der vasospastischen Angina und der Kardiomyopathie gefunden. In den experimentellen Studien dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob Calciumantagonisten mit metabolischen Interventionen kombiniert werden können und welche Wirkung sie in funktioneller und metabolischer Hinsicht beim akuten Herzinfarkt der Ratte haben. Als metabolische Intervention wurde die i.v.-Dauerinfusion von Ribose gewählt. Ribose führt unter Umgehung des limitierenden Schrittes im oxidativen Pentose-Phosphat-Zyklus über Ribose-5-phosphat zu einer Erhöhung des verfügbaren Phosphoribosyl-pyrophosphat-Pools und dadurch zu einer Steigerung der de novo-Synthese von Adenin-Nucleotiden im Herzen sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen. Es wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

1. Der Calciumantagonist Verapamil bewirkt nach 24-stündiger i.v.-Dauerinfusion einen negativ chronotropen und inotropen Effekt, während das Herzminutenvolumen nicht verändert wird. Im Vergleich dazu ist nach Gabe des β -Rezeptorenblockers Metoprolol bei etwa gleicher Reduktion der linksventrikulären funktionellen Parameter das Herzminutenvolumen vermindert. Ribose hat keine hämodynamische Eigenwirkung und beeinflusst auch nicht die funktionellen Effekte von Verapamil und von Metoprolol.

2. Ribose erhöht nach 24-stündiger i.v.-Dauerinfusion die Phosphoribosyl-pyrophosphat-Verfügbarkeit und die de novo-Synthese der Adenin-Nucleotide im Rattenherzen. Sowohl Verapamil als auch Metoprolol, die beide keine Eigenwirkungen auf beide Stoffwechselfparameter haben, beeinträchtigen nicht die charakteristischen metabolischen Effekte von Ribose.
3. Der Calciumantagonist Gallopamil bewirkt eine weitere Reduktion der nach experimentellem Myocardinfarkt verminderten linksventrikulären funktionellen Parameter. Dagegen beeinträchtigt Gallopamil nicht die Steigerung der Adenin-Nucleotid- und Protein-Synthese im nicht-infarzierten Myocard.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die Kombination von Calciumantagonisten mit Ribose ist sowohl in funktioneller als auch in metabolischer Hinsicht möglich. Beide Interventionen beeinflussen sich gegenseitig nicht in ihren spezifischen Wirkungen. Von besonderer Bedeutung ist, dass Calciumantagonisten in keiner Weise die stimulierende Wirkung von Ribose auf die kardiale Adenin-Nucleotid-Synthese beeinträchtigen. Auch die spontan im nichtinfarzierten Myocard auftretende Steigerung der Adenin-Nucleotid-Synthese wird durch Calciumantagonisten nicht beeinflusst.
2. Ribose hat weder kurzfristige noch langdauernde Effekte auf Herz- und Kreislaufparameter und beeinflusst auch nicht die negativ chronotrope und inotrope Wirkung von Calciumantagonisten und Beta-Rezeptorenblockern. Damit

erfüllt Ribose wichtige Kriterien, die an ein gutes kardioprotektives Substrat gestellt werden müssen. Die Anwendung von Ribose beim Menschen scheint daher sinnvoll und aussichtsreich. Erste Ergebnisse bei Patienten mit Myoadenylatdesaminase-Mangel bestätigen diese Schlussfolgerung.

3. Calciumantagonisten beeinflussen beim akuten Myocardinfarkt zwar nicht die adaptive Erhöhung der Adenin-Nucleotid- und Protein-Synthese im nicht-infarzierten Herzen, reduzieren aber weiter die Funktion des Herzens, so dass die Gefahr eines kardiogenen Schockes besteht. Die Anwendung dieser Pharmaka beim frischen Herzinfarkt dürfte daher zumindest in der hohen Dosierung, die in dieser Studie verwendet wurde, nicht in Betracht kommen.

6. LITERATUR

1. ALPS, B.J., CALDER, C., WILSON, A.:
The beneficial Effect of Nicardipine compared with
Nifedipine and Verapamil in limiting myocardial Infarct
Size in Baboons.
From the Syntex Research Center, Research Park, Heriot
Watt University, Riccarton, Edinburgh, Scotland, (U.K.)
3-11,
2. BECHTELSHEIMER, K., ZIMMER, H.G. and GEDIGK, P.:
Histologische und chemische Untersuchungen am nicht-
infarzierten Myocardanteil beim experimentellen
Herzinfarkt der Ratte.
Virchows Archiv, Abteilung B, Zellpathologie,
9, 115-124, (1971)
3. BERNAUER, W.:
Comperative Investigation of the Effects of Metoprolol,
Propanolol, Practolol and Verapamil in the acute Phase
of experimental Infarction.
Klinische Wochenschrift, 60, 87-96, (1982)
4. BEZNAK, M.:
Cardiac Output in Rats during Development of Cardiac
Hypertrophy.
Circulation Research, 6, 207-212, (1958)
5. BOGERS, A.J.J.C., VAN DER LAARSE, A., VAN DER MEY, K.H.,
RASSER-VAN DER MEY, A.A. and HOLLAAR, L.:
Experimental Right-ventricular Infarction in Rats by
Abdominidiaphragmal Access to the Heart, a new Technique
in the Study of Infarcted Myocardium.
Research in experimental Medicine, 182, 105-109, (1983)

6. BRAASCH, W., GUDBJARNASON, S., PURI, P.S., RAVENS, K.G., BING, R.J.:
Early Changes in Energy Metabolism in the Myocardium Following Acute Coronary Artery Occlusion in Anesthetized Dogs.
Circulation Research, 23, 429-438, (1968)
7. BRAUNWALD, E.:
Calcium-channel blockers: Pharmacologic considerations.
American Heart Journal, 104, 665-671, (1982)
8. DE JONG, J.W., HUIZER, T., TIJSEN, J.G.P.:
Energy conservation by nisoldipine in ischaemic heart.
British Journal of Pharmacology, 83, 943-949. (1984)
9. DE JONG, J.W., HARMSSEN, E. DE TOMBE, P.P., KEIJZER, E.:
Nifedipine Reduces Adenine Nucleotide Breakdown In Ischemic Rat Heart.
European Journal of Pharmacology, 81, 89-96, (1982)
10. DE JONG, J.W.:
Timely Administration Of Nisoldipine For Prevention Of Myocardial ATP Catabolism.
European Journal of Pharmacology, 118, 53-59, (1985)
11. DEITICKE, B., GERLACH, E. unter Mitarbeit von DIERCKESMANN, R.:
Abbau freier Nucleotide in Herz, Skelettmuskel, Gehirn und Leber der Ratte bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Archiv, 292, 239-254, (1966)
12. EBELING, M., RUPP, H., JACOB, R.:
Influence of Nifedipine on Degree of Hypertrophy and Transformation of the Myocardium in experimental aortic Stenosis of the Rat.
Journal of Cardiology, 76, (Suppl. 1), (1987)

13. FANBURG, B., FINKEL, R.M., MARTONOSI, A.:
The Role of Calcium in the Mechanism of Relaxation
of Cardiac Muscle.
The Journal of Biological Chemistry, 239, No. 7,
2298-2306, (1984)
14. FISHBEIN, M.C., MACLEAN, D., MAROKO, P.R.:
Experimental Myocardial Infarction in the Rat.
American Journal of Pathology, 90, 57-70, (1978)
15. FERLINZ, J., EASTHOPE, J.L., ARONOW, W.S.:
Effects of Verapamil on Myocardial Performance in
Coronary Disease.
Circulation, 59, 313-319, (1979)
16. FERLINZ, J., TURBOW, M.E.:
Antiangial and Myocardial metabolic Properties of
Verapamil in coronary Artery Disease.
The American Journal of Cardiology, 46, 1019-1025, (1980)
17. FLECKENSTEIN, A.:
Pathophysiologische Kausalfaktoren bei Myocardnekrose
und Infarkt.
Wiener Zeitschrift für Innere Medizin, 52, 133-142, (1971)
18. FLECKENSTEIN, A.:
History of Calcium Antagonists.
Circulation Research, 52, (Supply 1), 3-16, (1983)
19. FLECKENSTEIN, A., TRITTHARDT, H., FLECKENSTEIN, B.,
HERBST, A., GRÜN, G.:
A new group of comparative Calcium Antagonists,
(Iproveratril, D 600, Prenylamine) with highly potent
inhibitory Effects on Excitation-Contraction coupling
in mammalian Myocardium.
Klinische Wochenschrift, 46, 343-351, (1968)

20. FREEDMAN, S.B., RICHMOND, D.R., ASHLEY, J.J., KELLY, D.T.:
Verapamil kinetics in normal subjects and patients
with coronary artery spasm.
Journal of Clinical Pharmacological Therapy,
81, 644-652, (1981)

21. GOLENHOFEN, K., LAMMEL, E.:
Selective Suppression of some Components of spontaneous
Activity in various Types of Smooth muscle by
Iproveratril (Verapamil).
Pflügers Archiv, 331, 233-243, (1972)

22. GRAY, E., CHRISTOPHER, Y.C., CHEW, M.B. and SINGH, B.N.:
Therapeutic Implications of Slow Channel Blockade in
Cardiovascular Disorders.
Circulation, 62, 669-679, (1980)

23. GRÜN, G. and FLECKENSTEIN, A.:
Die elektromechanische Entkopplung der glatten Gefäß-
muskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation
durch Nifedipine.
Arzneimittelforschung, 22, Nr. 2, 334-343, (1972)

24. GUDBJARNASON, S., PURI, P.S., MATHES, P.:
Biochemical Changes in Noninfarcted Heart Muscle
following Myocardial Infarction.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology,
2, 253-276, (1971)

25. HAAS, H., HÄRTFELDER, G.:
Alpha-Isopropyl-alpha-((N-methyl-N-homoveratryl)-gamma-
amino-propyl)-3,4-dimethoxyphenylacetonitril, eine
Substanz mit gefäßerweiternden Eigenschaften.
Arzneimittelforschung, 6, 549-558, (1962)

26. HENRY, P.D., SHUCHLEIB, R., DAVIS, J., WEISS, E.S.,
SOBEL, B.E.:
Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart.
American Journal of Physiology, 233, 677-684, (1977)
27. HENRY, P.D.:
Comparative Pharmacology of Calcium antagonists,
Nifedipine, Verapamil and Diltiazem.
The American Journal of Cardiology, 46, 1047-1058, (1980)
28. ISSELHARD, W., HINZEN, D.H., GEPPERT, E., MÄURER, W.:
Beeinflussung des postasphyktischen Wiederaufbaues des
Adeninnucleotide in Kaninchenherzen in vivo durch
Substratangebot.
Pflügers Archiv, 320, 195-209, (1970)
29. KJEKSHUS, J.K., SOBEL, B.E.:
Depressed myocardial Creatinine Phosphokinase Activity
following experimental myocardial Infarction in the
Rabbit.
Circulation Research, 27, 403-414, (1970)
30. KOHLHARDT, M., BAUER, B., KRAUSE, H. and FLECKENSTEIN, A.:
Differentiation of the transmembrane Na- and Ca- Channels
in Mammalian Cardiac Fibres by the Use of specific
Inhibitors.
Pflügers Archiv, 335, 309-322, (1972)
31. LANGE, R., INGWALL, J., HALE, S.L., ALKER, K.J.,
BRAUNWALD, E., KLONER, R.A.:
Preservation of high-energy phosphates by verapamil
in reperfused myocardium.
Circulation, 70, No. 4, 734-741, (1984)

32. LIVESLY, B., CATLEY, P.F., CAMPBELL, R.C., ORAM, S.:
Double-blind Evaluation of Verapamil, Propanolol and
Isosorbide Dinitrate against a Placebo in the treat-
ment of Angina Pectoris.
33. LOSSNITZER, K., PFENNINGSdorf, G., BRÄUER, H.:
Myocard, Gefäße, Calcium, Synopsis in Bildern zum
Wirkprinzip des Calcium-Antagonismus.
Herausgeber: Knoll AG, Ludwigshafen, (1983)
34. MACLEAN, D., BRAUNWALD, E., MAROKO, P.R.:
Long-Term-Preservation of Ischaemic Myocardium after
Experimental Coronary Artery Occlusion.
Journal of Clinical Investigation , 61, 541-551, (1978)
35. MAROKO, P.R., KJEKSHUS, J.K., SOBEL, B.E., WATANABE, T.,
COVELL, J.W., ROSS, J.jr., BRAUNWALD, E.:
Factors Influencing Infarct Size Following Experimental
Coronary Artery Occlusions.
Circulation, 43, 67-82, (1971)
36. MATHES, P., ROMIG, D., SACK, D. and ERHARDT, W.:
Experimental Myocardial Infarction in the Cat, reversible
Decline in Contractility of noninfarcted Muscle.
Circulation Research, 38, 540-545, (1976)
37. MATSUSHITA, S., FANBURG, B.L.:
Pyrimidine Nucleotide Synthesis in the normal and hyper-
trophying Rat Heart.
Circulation Research, 27, (1970)
38. NAGAO, T., MATLIB, M.A., FRANKLIN, D., MILLARD, R.W.
and SCHWARTZ, A.:
Effects of Diltiazem, a Calcium Antagonist on regional
Myocardial Function and Mitochondria after brief coro-
nary Occlusion.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology,
12, 29-43, (1980)

39. NAYLER, W.G., SZETO, J.:
Effect of Verapamil on Contractility, oxygen utilisation
and Calcium-exchangeability in mammalian heart muscle.
Cardiovascular Research, 6, 120-128, (1972)
40. NAYLER, W.G., GRAU, A., SLADE, A.:
A protective Effect of Verapamil on Hypoxic Heart Muscle.
Cardiovascular Research, 10, 650-662, (1976)
41. NAYLER, W.G., FOSSGOLD, E., YEPEC, C.:
Pharmacological Protection of mitochondrial Function
in Hypoxic Heart Muscle, Effect of Verapamil, Propanolol
and Methylprednisolone.
Cardiovascular Research, 12, 152-161, (1978)
42. NEW, W., TRAUTWEIN, W.:
The ionic nature of slow inward current and its relation
to contraction.
Pflügers Archiv, 334, 24-38, (1972)
43. NEWMAN, R.K., BISHOP, V.S., PETERSON, D.F., LEROUX, E.J.:
Effect of Verapamil on left ventricular Performance
in conscious Dogs.
Journal of Pharmacology, 201, 723-729, (1977)
44. PFEFFER, M.A., PFEFFER, J.M., FISHBEIN, M.C., FLETCHER,
P.J., SPADARO, J., KLONER, R.A., BRAUNWALD, E.:
Myocardial Infarct Size and Ventricular Function
in Rats.
Circulation Research, 44, 503-512, (1979) *

45. REIMER, K.A., LOWE, J.E., JENNINGS, R.B.:
Effects of the Calcium Antagonist Verapamil on Necrosis
following temporary coronary Occlusions in Dogs.
Circulation, 55, 581-587, (1977)
46. RENTROP, P., BLANKE, H., KÖSTERING, H., KARSCH, K.R.:
Intrakoronare Steptokinase-Applikation bei akutem Infarkt
und instabiler Angina pectoris.
Dtsch. Med. Wschr. 105, 221-228, (1980)
47. RUBIN, S.A., FISHBEIN, M.C. SWAN, H.C.J., RABINES, A.:
Compensatory Hypertrophy in the Heart after myocardial
Infarction in the Rat.
Journal of American Coll Cardiology, 6, 1436-1441, (1983)
48. SANDLER, G., CLAYTON, G.A., THORNICROFT, S.G.:
Clinical Evaluation of Verapamil in Angina Pectoris.
British Medical Journal, 3, 224-227, (1968)
49. SCHLEPPER, M., WITZLEB, E.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Veränderung
von Coronardurchblutung und Sauerstoffmangel des
Herzens nach Verapamil (D365)
Arzneimittelforschung, 6, 559-561, (1963)
50. SIMONSEN, S.:
Effect of Verapamil on coronary hemodynamics in patients
with heart disease.
American heart Journal, 94, 593-599, (1975)
51. SINGH, B.N., ROCHE, A.H.G.:
Effects of intravenous Verapamil on Hemodynamics in
Patients with heart disease.

52. SMITH, H.J., SINGH, B.N., NISBET, H.D. and NORRIS, R.M.:
Effects of Verapamil, on Infarct Size following experi-
mental Coronary Occlusion.
Cardiovascular Research, 9, 569-578, (1975)
53. SMITH, H.J., GOLDSTEIN, R.A., GRIFFITH, J.M., KENT, K.M.,
EPSTEIN, S.E.:
Selective Depression of Ischaemic Myocardium by
Verapamil.
Circulation, 54, 629-635, (1976)
54. THEROUX, P., FRANKLIN, D., ROSS, J.jr., KEMPER, W.S.:
Regional myocardial Function during acute coronary
Artery Occlusion and Modification by Pharmacologic
Agents in the Dog.
Circulation Research, 35, 896-908, (1974)
55. VOGT , E., BURCKHARDT, D., ALTHAUS, U.:
Calcium-Antagonismus, International Symposium on
Calcium-Antagonismus.
Universimed-Verlag, (1984)
56. WOOD, J.M., HANLEY, H.G., ENTMAN, M.L., HARTLEY, C.J.,
SWAIN, J.A., BUSCH, U., CHANG, C.H., LEWIS, R.M.:
Biochemical and morphological Correlates of acute
experimental myocardial Ischemia in the Dog.
Circulation Research, 44, 52-61, (1979)
57. ZIMMER, H.G., STEINKOPFF, G. and GERLACH, E.:
Changes of Proteinsynthesis in the hypertrophying
Rat Heart.
Pflügers Archiv, 336, 311-315, (1972)

58. ZIMMER, H.G. and GERLACH, E.:
Changes of myocardial adenine nucleotide and protein
synthesis during development of cardiac hypertrophy.
Basic Research of Cardiology, 72, 241-246, (1977)
59. ZIMMER, H.G., TRENDLENBURG, CHR. and GERLACH, E.:
Acceleration of Adenine Nucleotide Synthesis de novo
during Development of Cardiac Hypertrophy.
Journal of molecular and cellular Cardiology,
4, 279-282, (1972)
60. ZIMMER, H.G., TRENDLENBURG, CHR., KAMMERMEIER, H.
and GERLACH, E.:
De Novo Synthesis of Myocardial Adenine Nucleotides
in the Rat. Acceleration During Recovery From
Oxygen Deficiency.
Circulation Research, 32, 635-641, (1973)
61. ZIMMER, H.G.:
Effect of aortic constriction on rat heart function
and mortality.
In: Cardiac Adaption to hemodynamic Overload, Training
and Stress.
Dr. D. Steinkopff Verlag, 220-227, (1983)
62. ZIMMER, H.G.:
Effects Of Beta-Receptor Stimulation And Ribose Supply
On Myocardial Adenine Nucleotide Metabolism.
Pflügers Archiv, 365, R3, (1976)
63. ZIMMER, H.G. and GERLACH, E.:
Effect of Beta-Adrenergic Stimulation on Myocardial
Adenine Nucleotide Metabolism.
Circulation Research, 35, 536-542, (1974)

64. ZIMMER, H.G. and IBEL, H.:
Effects of Isoproterenol and Dopamine on the myocardial
Hexose-Monophosphate Shunt.
Experientia, 35, 510-512, (1979)
65. ZIMMER, H.G.:
Ribose enhances the Isoproterenol Elicted Positive
Inotropic Effect in Rats in vivo.
Journal of molecular and cellular Cardiology,
14, 479-482, (1982)
66. ZIMMER, H.G., IBEL, H., STEINKOPFF, G and KO B, G.:
Reduction of the Isoproterenol-induced Alterations in
cardiac Adenine Nucleotides and Morphology by Ribose.
Science, 207, 319-321, (1980)
67. ZIMMER, H.G.:
Measurement of left ventricular hemodynamic parameters
in closed-chest rats under contol and various
pathophysiologic conditions.
Basic Research in Cardiology, 78, 77-84, (1983)
68. ZIMMER, H.G., IBEL, H., SUCHNER, U., SCHAD, H.:
Ribose Intervention in the cardiac Pentose-Phosphate
Pathway is not Species-Specific.
Science, 233, 712-714, (1984)
69. ZIMMER, H.G., IBEL, H., GERLACH, E.:
Significance in the Hexose-Monophosphate Shunt in
experimentally induced cardiac Hypertrophy.
Basic Research in Cardiology, 75, 207-213,* (1980)

70. ZIMMER H.G., GERLACH, E.:
Stimulation of myocardial Adenine Nucleotide
Biosynthesis by Pentoses and Penitols.
Pflügers Archiv, 376, 223-227, (1978)
71. ZIMMER, H.G. and GERLACH, E.:
Some metabolic features of the development of
experimentally induced cardiac hypertrophy.
European Heart Journal (1982) 3 (Supplement A) 83-92.
72. ZIMMER, H.G.:
The pathophysiology of experimental induced myocardial
Ischemia and Infarction.
Progress in Clinical Pharmacology, 3, 13-28, (1982)
73. ZIMMER, H.G., PEFFER, H.:
Metabolic aspects of the development of experimental
cardiac hypertrophy.
Basic Research of Cardiology, 81, (Suppl. 1), 127-137,
(1986)
74. ZÖLLNER, N., REITER, S., GROSS, M., PONGRATZ, D.,
REIMERS, C.D., GERBITZ, K., PAETZKE, I., DEUFEL, T.,
HÜBNER, G.:
Myadenylate Desaminase Deficiency: Succesful sympto-
matic therapy by high dose oral administration of Ribose.
Klinische Wochenschrift, 64, 1281-1290, (1986)
75. ZÜHLKE, V., DE ROCHEMENT, W., GUDBJARNASON, S., BING, R.J.:
Inhibition of Protein Synthesis in Cardiac Hypertrophy
and its Relation to Myocardial Failure.
Circulation Research, 18, 558-572, (1966)

Danksagungen

Herrn Professor Dr. E. Gerlach danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. H.-G. Zimmer danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas, für die vielen Hilfestellungen, die er mir zuteil werden liess, für das grosse Interesse, das er dieser Arbeit widmete, sowie nicht zuletzt für die konstruktive Kritik in vielen Diskussionen während der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank besonders Frau G. Steinkopff für ihre hervorragende technische Assistenz bei der Durchführung und Auswertung der Versuchsserien. Ebenso möchte ich mich sehr herzlich bei FrI. Sagstetter und FrI. Thynessen für ihre technische Assistenz bedanken.

Lebenslauf

Am 17. April 1956 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ernst Marschner und seiner Ehefrau Gerda, geb. Klug, in Aschaffenburg geboren. Von 1963-1966 besuchte ich die Grundschule in Kuppenheim und wechselte dann auf das Goethe-Gymnasium Gaggenau, wo ich 1975 mein Abitur ablegte. Da ich zunächst wirtschaftlich orientiert war, nahm ich zunächst das Studium der Betriebswirtschaftslehre in Mannheim auf. Später entschied ich mich jedoch für die Medizin und studierte von 1979 bis zum Physikum 1981 an der Universität Regensburg, um dann an die Ludwig Maximilians Universität München zu wechseln, wo ich 1986 die Ärztliche Prüfung bestand. Seit Mai 1983 war ich im Physiologischen Institut der Universität bei Herrn Professor Dr. H.-G. Zimmer als Doktorand tätig. Seit Juli 1986 arbeite ich im Zentrum für Innere Medizin des Katharinen-Hospitals Stuttgart unter Leitung von Herrn Professor Dr. P. Jipp als Assistenzarzt. Im Juni 1987 heiratete ich Frl. Ulrike Seitz aus Gaggenau.

